

Über die Synthese von
Dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophenen

von

Berthold Hinkel
aus Mährisch-Schönberg

Über die Synthese von
Dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophenen

der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur

Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Berthold Hinkel

aus Mährisch-Schönberg

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 28.11.1962

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H.Volz

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. H.FieBelmann

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G.Hesse

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann,

danke ich für die Überlassung des Themas
und die wertvollen Ratschläge während der
Ausführung der Arbeit.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548821_0103

I n h a l t s v e r z e i c h n i s

=====

<u>Theoretischer Teil</u>	Seite
I. Einleitung	1
II. Darstellung der Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester	1
1. 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester	3
a) β -Mercaptopropionsäure (I) und deren Methylester (II)	3
b) β -[α' -Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (III)	5
c) 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (IV)	6
2. 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester	7
a) α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V)	7
b) β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (VI)	8
c) 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII)	8
III. Darstellung und Charakterisierung der Thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester	9
1. Allgemeines	9
2. 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) (VIII)	10
a) 2,4-Dinitrophenylderivat (IX)	12
b) Bleisalz (X)	12
3. 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) (XI)	13
a) 2,4-Dinitrophenylderivat (XII)	14
IV. Umsetzungen der Thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester mit α -Halogen-carbonylverbindungen	15
1. Umsetzung von 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester	
a) mit ω -Chloracetophenon (XIII)	15
b) mit Monochloraceton (XIV)	17
c) mit Monochloracetonitril (XV)	17
d) mit s-Dichloraceton (XVI)	18
e) mit Monochloressigsäuremethylester (XVII)	20

2. Umsetzung von 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester	
a) mit ω -Chloracetophenon (XVIII)	21
b) mit Monochloraceton (XIX)	22
c) mit Monochloressigsäuremethylester (XX)	23
V. Darstellung der Hydroxy-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene und deren Oxydation zu den entsprechenden Thiophenindigos	24
1. 5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI)	24
2. Bis-[5'-methyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXII)	25
3. 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII)	26
4. Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXIV)	27
VI. Vergleich einiger der dargestellten 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene mit den entsprechenden 5'-Phenyl-Verbindungen	28
VII. Darstellung von 2-Acetyl-cyclohexanon-(1) und 4-Acetyl-thiophanon-(3) und ihre Behandlung mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Chlorwasserstoff	30
VIII. Über die Anlagerung von Thioessigsäure an α,β -ungesättigte Carbonylverbindungen	36
1. Allgemeines	36
2. Anlagerung an Acrylsäuremethylester	40
a) β -Mercaptopropionsäuremethylester (II')	40
b) β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester (XXXI)	42
3. Anlagerung an Methacrylsäuremethylester	43
a) α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII)	43
4. Anlagerung an α -Chloracrylsäuremethylester	44
a) Umsetzung mit Monochloressigsäuremethylester bzw. ω -Chloracetophenon zu 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXV) bzw. 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXXVII)	44

Experimenteller Teil

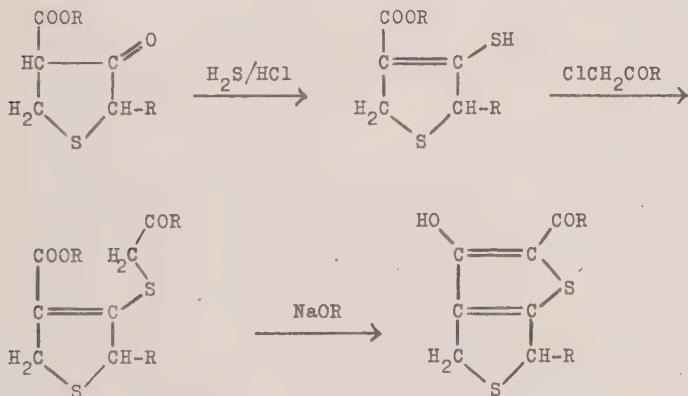
β-Mercaptopropionsäuremethylester	47
1. β-Mercaptopropionsäure (I)	47
2. β-Mercaptopropionsäuremethylester (II)	48
α-Brompropionsäuremethylester	48
β-[α'-Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propion- säuremethylester (III)	50
2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (IV)	50
α-Chlorphenylessigsäuremethylester (V)	52
β-[α'-Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propion- säuremethylester (VI)	53
2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII)	54
2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydro- thiophen) (VIII)	55
2-Methyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4- carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (IX)	57
Bleisalz des 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)- methylesters (X)	58
2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydro-thiophen) (XI)	59
2-Phenyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4-carbo- methoxy-2,5-dihydrothiophen (XII)	59
5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen (XIII)	60
5'-Methyl-4-hydroxy-5-acetyl- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen (XIV)	61
5'-Methyl-4-hydroxy-5-cyano- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen (XV)	63
Bis-[5'-methyl-4-hydroxy- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen-(5)] -keton (XVI)	64
5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy- [3',4':3,2]-2',5'- dihydro-thiopheno-thiophen (XVII)	66
5'-Phenyl-4-hydroxy-5-benzoyl- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen (XVIII)	67
5'-Phenyl-4-hydroxy-5-acetyl- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro- thiopheno-thiophen (XIX)	69
5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy- [3',4':3,2]-2',5'- dihydro-thiopheno-thiophen (XX)	70
5'-Methyl-4-hydroxy- [3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno- thiophen (XXI)	71
Bis-[5'methyl-2',5'-dihydro- [3',4':3,2]-thiopheno- thiophen-(5)] -indigo (XXII)	72

	Seite
5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiophenothiophen (XXIII)	73
Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiophenothiophen-(5)]-indigo (XXIV)	74
Acetylcyclohexanon (XXV)	75
Behandlung von 2-Acetylcyclohexanon-(1) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff in absol. Methanol (XXVI)	77
β -(S-Carbomethoxymethyl)-äthyl-methyl-keton (XXVII)	77
4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII)	78
Behandlung von 4-Acetylthiophanon-(3) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff (XXIX)	79
β -(Benzoyl-methyl-mercpto)-propionsäuremethylester (XXXI)	80
2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(Benzoyl-methyl-mercpto)-propionsäuremethylesters (XXXII)	82
β -Mercaptopropionsäuremethylester (II') aus Acrylsäuremethylester und Thioessigsäure mit Natriummethylat	82
β -[2,4-Dinitro-phenyl-(1)-mercpto]-propionsäuremethylester (XXX)	83
α -Methyl- β -mercpto-propionsäuremethylester (XXXIII)	84
α -Methyl- β -[2,4-dinitro-phenyl-(1)-mercpto]-propionsäuremethylester (XXXIV)	85
α -Chloracrylsäuremethylester	85
3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXV)	87
3-Methoxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXVI)	88
3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXXVII)	89

Theoretischer Teil

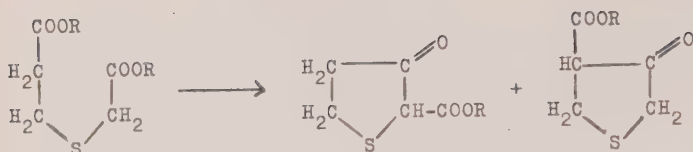
I. Einleitung

In der vorliegenden Arbeit sollten Hydroxy-dihydro-(3',4':3,2)-thiopheno-thiophene synthetisiert und auf ihre Eigenschaften hin untersucht werden. Als Ausgangsmaterial sollten hierbei Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester dienen, die nach der Behandlung mit Schwefelwasserstoff und Chlorwasserstoff die entsprechenden Mercaptoverbindungen und nach der Umsetzung mit α -Halogenketonen bzw. Chloressigester oder Chloracetonitril die gewünschten Dihydro-thiopheno-thiophene liefern sollten.

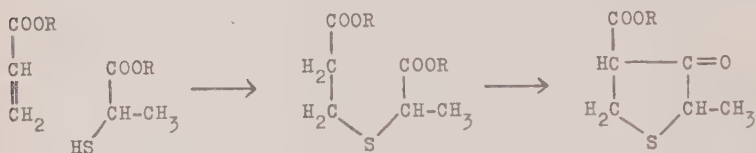


II. Darstellung der Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester

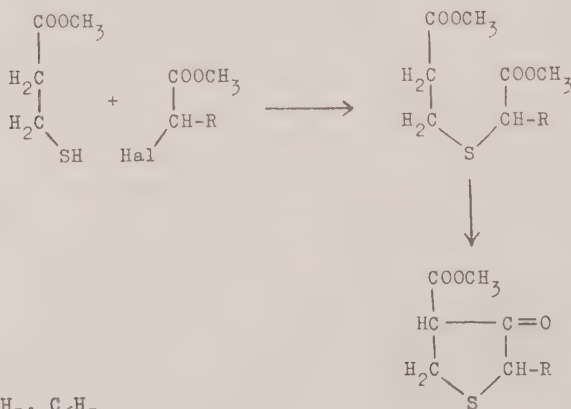
Wie bereits R.B.Woodward u. Mitarb.¹⁾ fanden, entsteht bei der Cyclisierung des aus Acrylsäureester und Thioglykolsäureester erhältlichen Carbalkoxymethyl- β -carbalkoxyäthyl-sulfids stets ein Gemisch von Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester und Thiophanon-(3)-carbonsäure-(2)-ester, das durch Destillation kaum zu trennen ist:



Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester lassen sich jedoch eindeutig dann erhalten, wenn der Ringschluß nur nach einer Seite möglich ist. So lagerten z.B. H.Fießelmann und G.Werner²⁾ Thiomilchsäure=ester an Acrylsäureester an und erhielten beim anschließenden Ringschluß 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester:



Wir selbst beschränkten den umgekehrten Weg, indem wir vom β -Mercaptopropionsäureester ausgingen und diesen mit α -Halogencarbon-säureestern umsetzten:

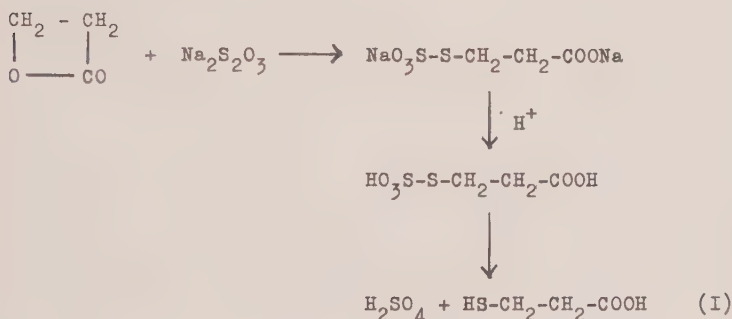


R = CH₃, C₆H₅

1. 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester

a) β -Mercaptopropionsäure (I) und deren Methylester (II)

Die Darstellung der β -Mercaptopropionsäure erfolgte zunächst genau nach der Vorschrift von T.L.Gresham, J.E.Jansen, F.W. Shaver und J.T.Gregory³⁾, die β -Propiolacton mit Natriumthio-
sulfat umsetzten und das gebildete Bunesche Salz mit konz.
Salzsäure zerlegten.



Die von den Autoren angegebenen Ausbeuten konnten aber nicht erreicht werden, da bei dem vorgeschriebenen dreistündigen Erhitzen des Buneschen Salzes mit konz. Salzsäure ein viel größerer Teil der entstehenden β -Mercaptopropionsäure als angegeben durch Autoxydation in Bis-(2-carboxyäthyl)-disulfid $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$ überging. Außerdem wurde beim kontinuierlichen Extrahieren der Reaktionslösung, das laut Vorschrift ebenso wie das Erhitzen des Buneschen Salzes mit Salzsäure ohne Ausschluß des Luftsauerstoffs nach Kutscher-Steudel mit Äther erfolgte, nochmals ein beträchtlicher Teil der β -Mercaptopropionsäure zum Disulfid oxydiert, obwohl der verwendete Äther weitgehend von Peroxyden befreit worden war.

Das dreistündige Erhitzen des Buneschen Salzes erfolgte dann unter Stickstoff. Außerdem wurde von Zeit zu Zeit Zinkstaub in die Reaktionslösung eingetragen. Dadurch ließ sich die Autoxydation während des Erhitzens vermeiden, so daß kein Niederschlag von Disulfid zu beobachten war.

Doch beim Abkühlen und bei der kontinuierlichen Extraktion schieden sich wieder größere Mengen von Bis-(2-carboxyäthyl)-disulfid ab. Auch die Verwendung von Essigester (mit dem sich β -Mercaptopropionsäure genau wie Thioglykolsäure aus wäßrigen Lösungen extrahieren läßt) anstelle von Äther zur kontinuierlichen Extraktion brachte keine wesentliche Hebung der Ausbeute, obgleich damit die oxydierende Wirkung der Ätherperoxyde ausgeschaltet war.

Auch die Darstellung aus β -Propiolacton mit Natriumhydrosulfid (von den selben Autoren angegeben) ergab keine besseren Ausbeuten. Die Schwierigkeit lag nicht in der Darstellung, sondern in der Vermeidung der sehr leicht eintretenden Autoxydation der β -Mercaptopropionsäure.

Da wir schließlich feststellten, daß Bis-(2-carboxyäthyl)-disulfid $\text{HOOC-CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-S-CH}_2\text{CH}_2\text{-COOH}$ durch Zinkstaub und Säure bei $80\text{-}100^\circ$ in ausreichendem Maße reduziert wird, konnten wir durch folgende Änderungen der Darstellungsmethode gute Ausbeuten erzielen:

- 1) Nachdem die aus Natriumthiosulfat und β -Propiolacton bereitete Lösung des Buneschen Salzes mit konz. Salzsäure angesäuert worden war, konnte, wie schon erwähnt, die Autoxydation während des dreistündigen Erhitzens auf 100° durch zeitweilige Zugabe von Zinkstaub und Durchleiten von Stickstoff vermieden werden.
- 2) Es wurde auf eine kontinuierliche Extraktion verzichtet und das Reaktionsgemisch bei ca 70° in einem Kolben mit Rückflußkühler unter Durchleiten von Stickstoff und in Gegenwart von Zinkstaub mit Essigester kräftig durchgerührt. Auf diese Weise wurde mehrmals bei 70° extrahiert.

Mit diesen Änderungen konnte eine Ausbeute von 62 % d.Th. erreicht werden. Die β -Mercaptopropionsäure (I) ging in einer Stickstoffatmosphäre bei $110,5$ bis $111,5^\circ/15\text{mm}$ als farblose, übelriechende Flüssigkeit über, die sich an der Luft (besonders bei Gegenwart von Eisensalzen und Kupferoxyd) sehr leicht oxydiert.

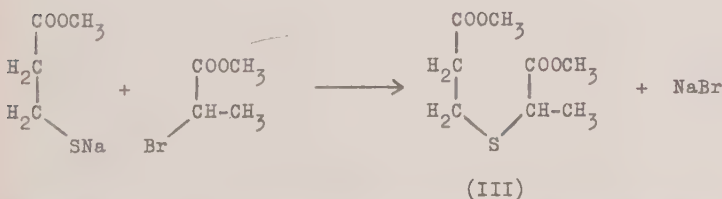
Die Veresterung erfolgte ohne Schwierigkeiten nach der Methode von R.O.Clinton und S.C.Laskowski⁴⁾ durch 15-stündiges Erwärmen mit Methanol und konz. Schwefelsäure in Methylenchlorid. Da die Veresterung keiner weiteren Wartung bedarf, kann man sie abends ansetzen und während der Nacht laufen lassen. Eine Autoxydation trat dabei nicht ein, da das gasförmige Methylenchlorid über dem Reaktionsgemisch den Luftsauerstoff abhält. Auch neigt der sich bildende Methylester nicht so sehr zur Autoxydation wie die freie β -Mercaptopropionsäure.

Der β -Mercaptopropionsäuremethylester (II) ging bei 61°/10mm als farblose stehend-unangenehm riechende Flüssigkeit über. Die Ausbeute betrug 80,5 % d.Th.

β -Mercaptopropionsäuremethylester wurde, wie später (S.40, Verbindung II') beschrieben, auch durch Anlagerung von Thioessigsäure an Acrylsäuremethylester und Verseifung des Additionsproduktes mit Natriummethylat dargestellt.

b) β -[α' -Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (III) aus β -Mercaptopropionsäuremethylester und α -Brompropionsäuremethylester

β -Mercaptopropionsäuremethylester wurde unter Stickstoff und unter Kühlung in absol. Methanol mit einer Natriummethylatlösung in das Natriumsalz übergeführt und dann bei -15° unter kräftigem Rühren eine Lösung von α -Brompropionsäuremethylester⁵⁾ in absol. Methanol langsam zugetropft, wobei folgende Umsetzung eintrat:



Es wurde noch 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und darauf noch 1½ Stunden zum Sieden erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen.

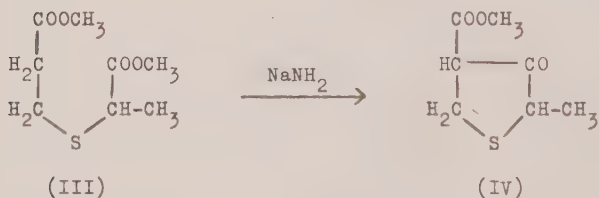
Nach dem Aufarbeiten ging der β -[α' -Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (III) bei 98,5-99,5°/0,2mm als

farbloses, fast geruchloses, beständiges Öl in einer Ausbeute von 88,6 % d.Th. über.

Wir stellten den β -[α' -Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester zum Vergleich mit einigen Änderungen⁶⁾ auch nach der Methode von H.Fießelmann und G.Werner²⁾ aus Thiomilchsäuremethylester und Acrylsäuremethylester dar. Die Darstellung aus β -Mercaptopropionsäuremethylester und α -Brompropionsäuremethylester ist jedoch bei weitem vorzuziehen, da sich eine ausreichende Menge β -Mercaptopropionsäuremethylester in verhältnismäßig kurzer Zeit (ca 1 $\frac{1}{2}$ Tage, wenn die Veresterung über Nacht durchgeführt wird) bereiten läßt, während die Darstellung des Thiomilchsäuremethylesters ungleich längere Zeit beansprucht.

c) 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (IV) aus β -[α' -Methyl-carbomethoxy-methylmercapto)]-propionsäuremethylester durch Ringschluß nach Dieckmann

In unserem Fall wurde β -[α' -Methyl-(carbomethoxy-methylmercapto)]-propionsäuremethylester in absol. Äther mit Natriumamid in 2-Methylthiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester übergeführt:



P.Karrer und H.Schmid⁷⁾ hatten den analogen Diäthylester zum Ring geschlossen, in-dem sie zunächst nur einen Teil des Diäthylesters, gelöst in absol. Äther, unter Rühren zu einer Suspension von Natriumamid in absol. Äther tropfen ließen, dann auf 40-50° Badtemperatur erwärmten und schließlich den restlichen Diäthylester langsam zutropfen ließen. Darauf wurde noch 3 Stunden bei 40-50° weitergerührt, über Nacht stehen gelassen und am nächsten Tag mit Eisessig und Eiswasser zersetzt. Die Aufarbeitung der ätherischen Schicht ergab eine Ausbeute von 48,5 % d.Th.

H.Fießelmann und G.Werner²⁾ haben nun auf ähnliche Weise den 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester dargestellt, nur daß durch eine größere Menge Äther die Verdünnung erhöht wurde und der Diester nicht langsam zugetropft sondern gleich zu Beginn ganz zugegeben wurde. Die Reaktion setzte beim Erwärmen des Äthers ein. Es wurde eine Ausbeute von 75 % d.Th. erreicht.

Bei Durchführung der Reaktion konnten wir die Angabe, daß die Methode für Ansätze bis zu 80 g geeignet sei und erst bei größeren Ansätzen die Ammoniakentwicklung zu kräftig werde, nicht bestätigen, da schon Ansätze mit 40 g Thioäther infolge zu heftiger Ammoniakentwicklung nicht mehr zu beherrschen sind. Die für größere Ansätze ohne Komplikationen anwendbare Methode nach Karrer und Schmid ergibt aber zu geringe Ausbeuten. Durch eine Kombination der beiden Methoden erreichten wir schließlich annehmbare Ausbeuten:

0,05 Mol β -[α' -Methyl-(carbomethoxy-methylmercapto)]-propionsäuremethylester (III) wurden unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß zu 0,5 Mol Natriumamid in absol. Äther gegeben, die Reaktion durch Erwärmen in Gang gebracht und nun ohne weitere Heizung 0,2 Mol Thioäther so zugetropft, daß die frei werdende Reaktionswärme den Äther gerade am Sieden erhielt, die Ammoniakentwicklung aber andererseits nicht zu stürmisch wurde.

Auf diese Weise wurde eine Ausbeute von 69 % d.Th. erreicht.

2. 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester

Neben dem 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester sollte auch der 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester in unsere Untersuchungen einbezogen werden.

a) α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V)

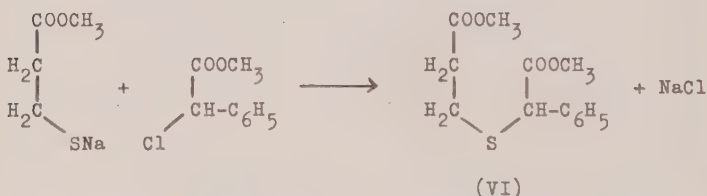
Der dazu notwendige α -Chlorphenylessigsäuremethylester wurde mit einigen Abänderungen nach der Vorschrift von C.A.Bischoff und P.Walden⁸⁾ gewonnen, nach der aus d,l-Mandelsäure mit Phosphorpentachlorid α -Chlorphenylessigsäurechlorid gebildet

wurde. Es mußte dabei bedeutend länger als von den Autoren angegeben (ungefähr 4 bis 5 Stunden) auf höhere Temperatur erhitzt werden, da sonst Mandelsäurechlorid das Hauptprodukt war. Das auf diese Weise dargestellte α -Chlorphenylessigsäurechlorid ging bei $95^{\circ}/_{10\text{mm}}$ als farbloses, scharf riechendes Öl in einer Ausbeute von 57,8 % d.Th. über.

Das α -Chlorphenylessigsäurechlorid wurde nun nicht, wie angegeben, mit Wasser in α -Chlorphenylessigsäure übergeführt und diese nach R.Meyer und H.Boner⁹⁾ mit Methanol und Chlorwasserstoff verestert, sondern sofort mit absol. Methanol umgesetzt. Der α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V) ging bei $125-127^{\circ}/_{13\text{mm}}$ als farblose, stechend riechende Flüssigkeit über.

b) β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (VI) aus β -Mercaptopropionsäuremethylester und α -Chlorphenylessigsäuremethylester

Aus β -Mercaptopropionsäuremethylester wurde unter Stickstoff mit Natriummethylatlösung das Natriumsalz bereitet und mit einer methanolischen Lösung von α -Chlorphenylessigsäuremethylester umgesetzt:

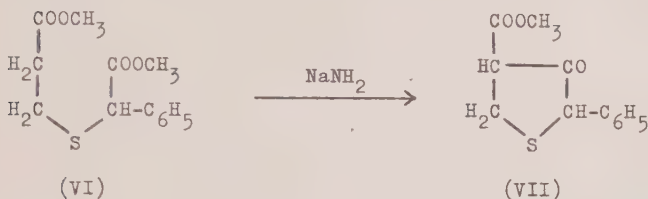


Nach dem Aufarbeiten blieb der β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (VI) als fast farbloses Öl zurück. Es wurde als Rohprodukt weiter verarbeitet, da es sich bei der Destillation im Hochvakuum unter Dunkelfärbung zersetzte.

c) 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII) aus β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester durch Ringschluß nach Dieckmann

Analog dem 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester wurde der 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII)

mit Natriumamid in absol. Äther aus β -[α' -Phenyl-(carbomethoxy-methylmercapto)]-propionsäuremethylester dargestellt:



Auch hier wurde die Zugabegeschwindigkeit des Thioäthers so geregelt, daß der Äther zwar lebhaft siedete, zu starke Ammoniakentwicklung und damit ein Durchgehen der Reaktion aber vermieden wurde.

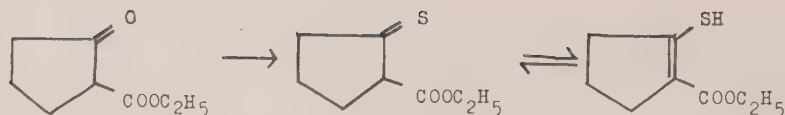
Das nach dem Aufarbeiten zurückbleibende gelbrote Öl ging im Hochvakuum bei $139^\circ/0,03\text{mm}$ unter teilweiser Zersetzung über. Mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung gab der 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester eine tiefviolette Färbung. Die Ausbeute betrug 49,5 % d.Th., bezogen auf β -Mercaptopropionsäuremethylester.

III. Darstellung und Charakterisierung der Thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester

1. Allgemeines

Im Jahre 1933 konnte S.K.Mitra¹⁰⁾ zeigen, daß bei der Einwirkung von Schwefelwasserstoff auf eine mit Chlorwasserstoff gesättigte alkoholische Lösung von Acetessigester der Thioacetessigester entsteht. Im Gleichgewicht ist die Thiocarbonylform in weit geringerem Maße vorhanden als die Ketoform im gewöhnlichen Acetessigester. Bei einer Alkylierung oder Acylierung entstehen anschließend die S-Alkyl- bzw. die S-Acylderivate.

Ganz ähnliche Verhältnisse liegen auch bei dem auf dieselbe Art und Weise von K.Chandra, N.K.Chakrabarty und S.K.Mitra¹¹⁾ gewonnenen Thiocyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester vor:

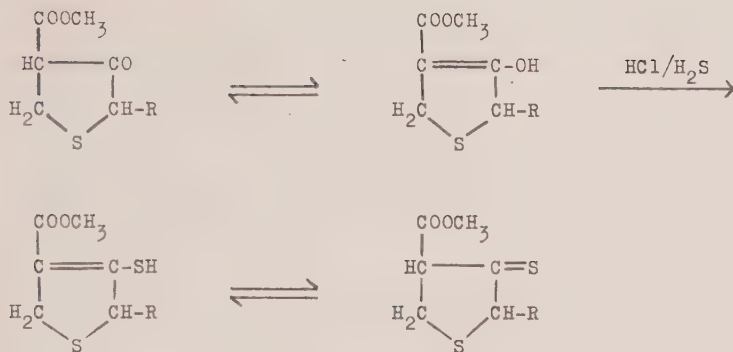


R.Mayer u.P.Barthel¹²⁾ stellten erneut den Thiocyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester sowie den analogen Methylester dar. Sie erhielten die Ester bei der Destillation als rotviolette Flüssigkeiten, deren Farbe an der Luft rasch verblaßte, beim Erwärmen aber wieder auftrat. Sie führten die Reaktion nach 2 Methoden aus:

- 1) Absol. Äthanol wurde nacheinander mit trockenem Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff gesättigt, Cyclopentanon-o-carbonsäure-äthylester zugegeben und weitere 11 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Nachdem die Reaktionsmischung 12 Stunden bei 5° aufbewahrt worden war, wurde sie in Eiswasser gegossen, der Rohester mit Äther extrahiert, der Äther abdestilliert, der Rückstand in Methanol gelöst und bei 0° unter kräftigem Rühren mit einer methanolischen Bleiacetatlösung versetzt, wobei das Bleisalz des Esters feinkristallin ausfiel. Es wurde abgesaugt, mit Methanol gewaschen, getrocknet und unter Äther und Eiskühlung mit verdünnter Salzsäure zersetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte unter Stickstoff.
- 2) Frisch geschmolzenes und gepulvertes wasserfreies ZnCl₂ wurde in Äthanol suspendiert und trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Danach wurde Cyclopentanon-o-carbonsäureäthylester zugegeben und unter Rühren während 10 Stunden Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die weitere Verarbeitung erfolgte wie unter 1) angegeben.

2. 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) (VIII)

In ganz ähnlicher Weise sollten nun aus den oben erhaltenen zwei substituierten Thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylestern die entsprechenden Thio-Verbindungen gewonnen werden:



R = CH₃, C₆H₅

Zunächst wurde 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) aus 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester nach der oben unter 1) angegebenen Methode in einer Ausbeute von 65,2 % d.Th. dargestellt.

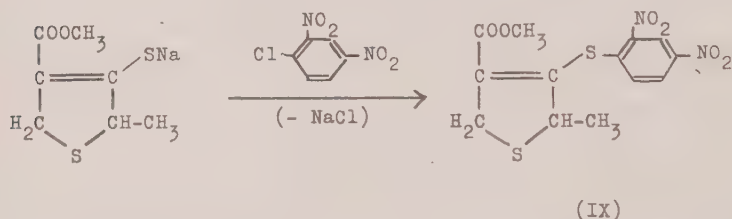
Geeigneter erwies sich in unserem Fall aber die von H.Fießelmann und H.Pfeiffer¹³⁾ in unserem Laboratorium ausgearbeitete vereinfachte Methode, die außerdem noch bessere Ausbeuten erbrachte:

Absol. Methanol wurde unter Eiskühlung mit gasförmigem Chlorschwefelwasserstoff gesättigt, das Thiophanonderivat zugegeben und wieder unter Eiskühlung 8 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf feinzerstoßenes Eis gegossen, das sich abscheidende Öl abgetrennt, die wäßrige Phase mit Benzol ausgeschüttelt, die Benzolextrakte mit dem Öl vereinigt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Nach dem Abziehen des Benzols ging der 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) unter Stickstoff als hellrot-violette, unangenehm riechende Flüssigkeit bei 94 bis 95°/0,02mm über. Die Farbe geht beim Stehen in eine helles Gelb über, kehrt jedoch beim Erwärmen wieder. Nach dieser Methode wurde eine Ausbeute von 84,8 % d.Th. erreicht.

a) 2,4-Dinitrophenylderivat (IX)

Zur Charakterisierung wurde das 2,4-Dinitrophenylderivat dargestellt. Zu diesem Zweck wurde 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) (VIII) nach der von R.W.Bost, J.O.Turner und R.D.Norton¹⁴⁾ angegebenen Vorschrift in das Natriumsalz übergeführt und in Methanol mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol umgesetzt:



2-Methyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen bildete nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol hellgelbe Nadeln vom Smp 159°.

Die Ausbeute betrug 81,5 % d.Th.

b) Bleisalz des 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophens (X)

P.Borgstrom, L.M.Ellis jr. und E.E.Reid¹⁵⁾, die Bleisalze von verschiedenen Mercaptanen hergestellt und ihren Bleigehalt bestimmt hatten, gaben an, daß die Reinigung der Bleimercaptide durch Umkristallisieren nicht empfehlenswert sei, da Zersetzung in Bleisulfid und den entsprechenden Thioäther eintreten kann. Vielfach erwiesen sich auch die nicht umkristallisierten Produkte beständiger als die umkristallisierten. Zum Umkristallisieren wurden hauptsächlich Methanol, Äthanol und n-Butanol verwendet.

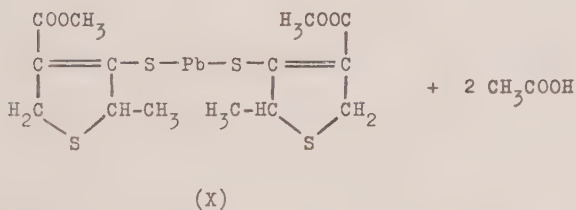
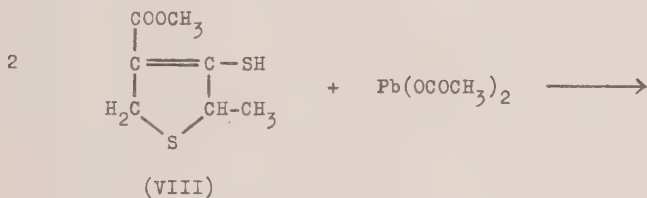
Die Autoren gaben an, daß es durch Umkristallisieren unmöglich war, Bleimercaptide mit konstanten Schmelzpunkten zu erhalten. Eines der vielen dafür angegebenen Beispiele sei hier zitiert:

Isobutyl-Bleimercaptid wandelte sich bei 66° in eine wachsähnliche Substanz um und schmolz bei 71°, nach dem Umkristallisieren

wurde es bei 60-61° wachsähnlich und war bei 130° noch nicht ganz geschmolzen. Andere Mercaptide wieder zersetzten sich ohne zu schmelzen.

Dementsprechend ergaben die Analysen der Mercaptide, die nicht umkristallisiert, sondern nur gut gewaschen und im Vakuum=exsikkator getrocknet worden waren, häufig die genaueren Blei=werte.

Das von uns aus 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothio=phen) nach



dargestellte Mercaptid wurde deshalb mehrmals durch Dekantieren mit Methanol und Wasser gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet, da beim Umkristallisieren geringe Zersetzung zu beobachten war. Es bildete gelbe Kristalle, die bei 91° unter geringer Zersetzung schmolzen. Bei höherer Temperatur zersetzte es sich unter Abscheidung von Bleisulfid vollständig. In n-Butanol war es etwas löslich.

3. 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) (XI)

Bei der Darstellung von 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester aus 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-

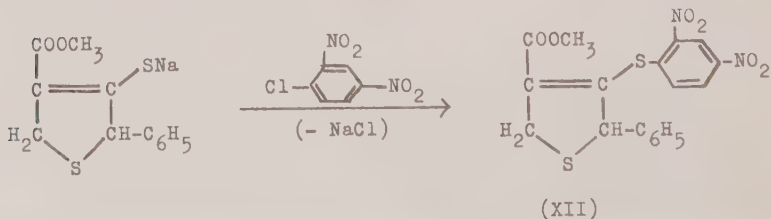
methylester mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Chlorwasserstoff mußte die von H.Fießelmann und H.Pfeiffer¹³⁾ gegebene Vorschrift etwas abgeändert werden:

In absol. Methanol wurde zunächst unter Eiskühlung Schwefelwasserstoff eingeleitet und die Lösung dann erst mit Chlorwasserstoff gesättigt, worauf die Zugabe des Thiophanonderivates erfolgte. Wurde der 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäureester nämlich zu einer eiskalt gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Methanol gegeben, so wurde er sehr rasch viskos und verharzte zum größten Teil. Dies ließ sich bei gleichzeitiger Gegenwart von Schwefelwasserstoff weitgehend vermeiden. Dann wurde 8 Stunden ein mäßiger Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet.

Nach dem Aufarbeiten blieb der 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI) als hellgelbes, unangenehm riechendes Öl zurück. Da es sich bei der Destillation dunkel färbte und zersetzte, mußte es als Rohprodukt weiter verarbeitet werden.

a) 2,4-Dinitrophenylderivat (XII)

Zur Charakterisierung wurde deshalb der 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI) nach der Vorschrift von R.W. Bost, J.O.Turner und R.D.Norton¹⁴⁾ mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol umgesetzt.



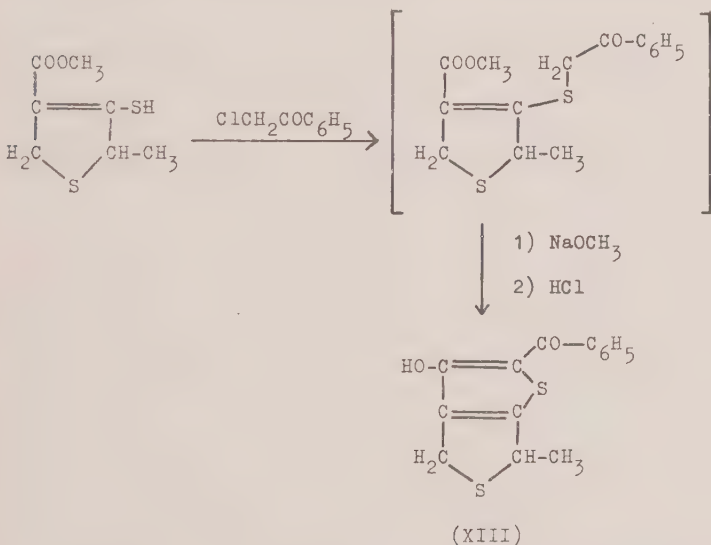
Das 2-Phenyl-3-[2',4'-Dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (XII) wurde in einer Ausbeute von 71,7 % d.Th. erhalten und bildete nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol gelbe Kristalle vom Smp 189°.

IV. Umsetzungen der Thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-ester
 =====
 mit α -Halogenacetylverbindungen
 =====

1. Umsetzung von 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester

a) mit ω -Chloracetophenon

Für die Darstellung des 5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophens (XIII) nach der Reaktion



sowie für die Darstellung im Verlauf der Arbeit beschriebener ähnlicher Verbindungen konnte mit einigen durch die Natur der darzustellenden Stoffe bedingten Varianten die Methode von H.Fießelmann und H.Pfeiffer¹³⁾ angewendet werden, nach der sowohl die Darstellung des Zwischenproduktes (das nicht isoliert wird) als auch der anschließende Dieckmannsche Ringschluß mit 2 n Natriummethylatlösung erfolgen. Im einzelnen wurde folgendermaßen verfahren:

Zu einer eisgekühlten ungefähr 2 n Natriummethylatlösung wurde unter Rühren 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-

methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydro-thiophen) (VIII) in kleinen Anteilen zugegeben und $\frac{1}{2}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sich das Natriumsalz der Mercaptoverbindung bildete. Nachdem die Reaktionsmischung auf -15° abgekühlt worden war, wurde unter kräftigem Rühren ω -Chloracetophenon, gelöst in absol. Methanol, tropfenweise zuge-
gesetzt. Gleich zu Beginn der Reaktion schied sich Natriumchlorid aus. (Die tiefe Temperatur ist notwendig, um die sonst sehr heftig und unter Gelbfärbung des Kolbeninhalts verlaufende Reaktion zu mäßigen.) Schließlich wurde noch 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend unter Rückfluß erwärmt.

Vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wurde abfiltriert und unter Kühlung und Schütteln zu einer Natriummethylatlösung gegeben, und zwar wurden pro Mol Mercaptokomponente 2,5 Mol Natriummethylat verwendet. Die Farbe der Reaktionsmischung darf sich beim Ringschluß höchstens nach Rotbraun vertiefen. Beim Auftreten tiefbrauner oder noch dunklerer Farbtöne erhält man beim Aufarbeiten statt eines definierten Reaktionsproduktes ein zur Verharzung neigendes Öl. Deshalb wurde beim Ringschluß unseres Zwischenproduktes zunächst weiter gekühlt und erst allmählich auf Raumtemperatur gebracht. Die Lösung färbte sich dabei gelb, dann gelbbraun und schließlich rotbraun. Da sich die Farbe beim Stehen über Nacht nicht weiter vertiefte, wurde am nächsten Tag noch $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt.

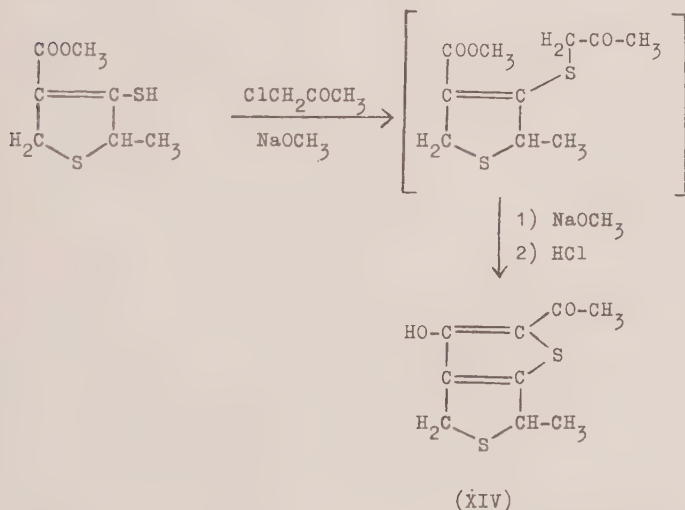
Die Reaktionsmischung wurde dann unter Eiskühlung in 2 n Salzsäure eingerührt. Um zu verhindern, daß das Reaktionsprodukt ölig ausfiel, mußte die Wand des Reaktionsgefäßes mit einem scharfkantigen Glasstab gerieben werden. Auch die Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung unterstützte in einigen Fällen die kristalline Abscheidung des Reaktionsproduktes.

Nach dem Umkristallisieren aus Methanol wurde 5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIII) in Form hellgelber Kristalle erhalten, die bei 100° schmolzen und mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine grünlich-braunrote, beständige Färbung ergaben.

Die Ausbeute betrug 90,8 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester.

b) mit Monochloraceton

Auch 5'-Methyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIV) wurde aus 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) und Monochloraceton über 2-Methyl-3-acetonylmercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen durch anschließenden Ringschluß nach Dieckmann mit 2 n Natriummethylatlösung dargestellt:



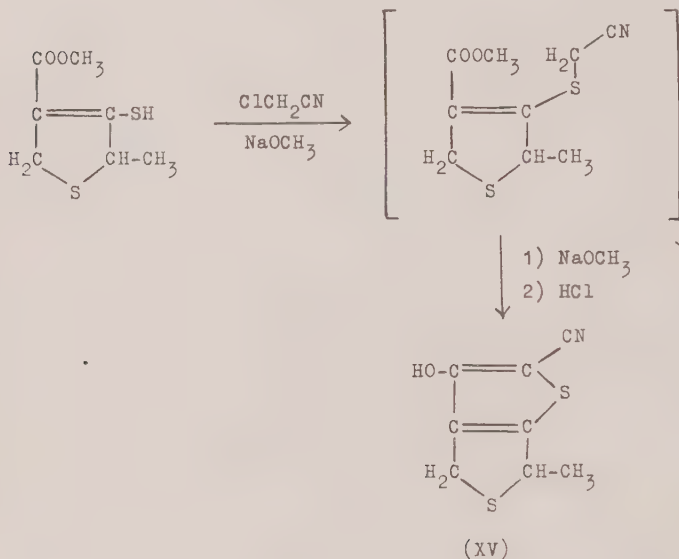
5'-Methyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIV) bildete, aus Methanol umkristallisiert, leicht rosa schimmernde, bei 67° schmelzende Kristallblättchen. Mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung erhält man eine tiefbraunrote beständige Färbung.

Die Ausbeute betrug 63 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester.

c) mit Monochloracetonitril

Das 5'-Methyl-4-hydroxy-5-cyano-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XV) wurde aus 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-

carbonsäure-(4)-methylester (VIII) und Monochloracetonitril über 2-Methyl-3-cyanomethylmercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen durch Ringschluß nach Dieckmann dargestellt:



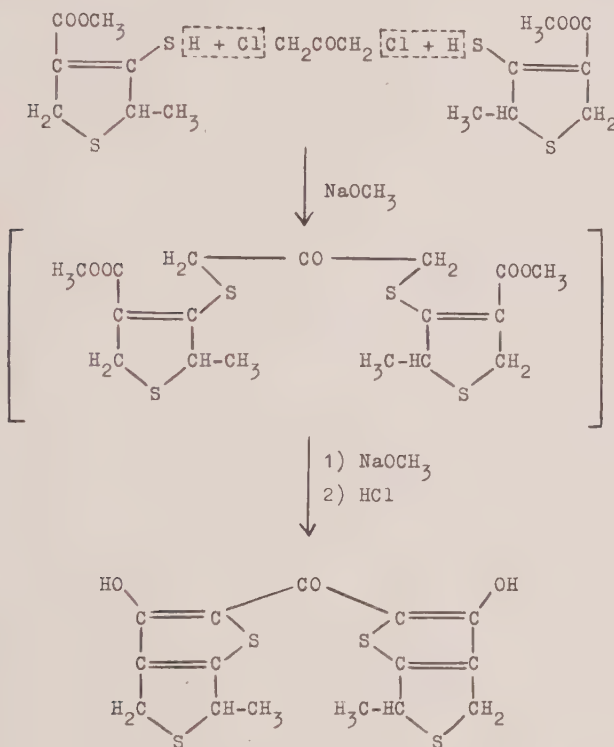
Das 5'-Methyl-4-hydroxy-5-cyano-[3',4':3,2]-2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XV) wurde nach dem Umkristallisieren aus Methanol in Form farbloser, sehr beständiger, langer Kristallnadeln erhalten, die sich bei 170° zersetzten. Mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung gab die Substanz eine grüne Färbung.

Die Ausbeute betrug 81,2 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thiothiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester.

d) mit s-Dichloraceton

Genau wie 1 Mol Monochloraceton mit 1 Mol 2-Methyl-thiothiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester reagierte, mußte bei Verwendung von s-Dichloraceton¹⁶⁾ 1 Mol dieser Verbindung sich mit 2 Mol 2-Methyl-thiothiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester umsetzen. Die erhaltene Zwischenverbindung sollte dann

mit 2 n Natriummethylatlösung zweimal Ringschluß nach Dieckmann geben:



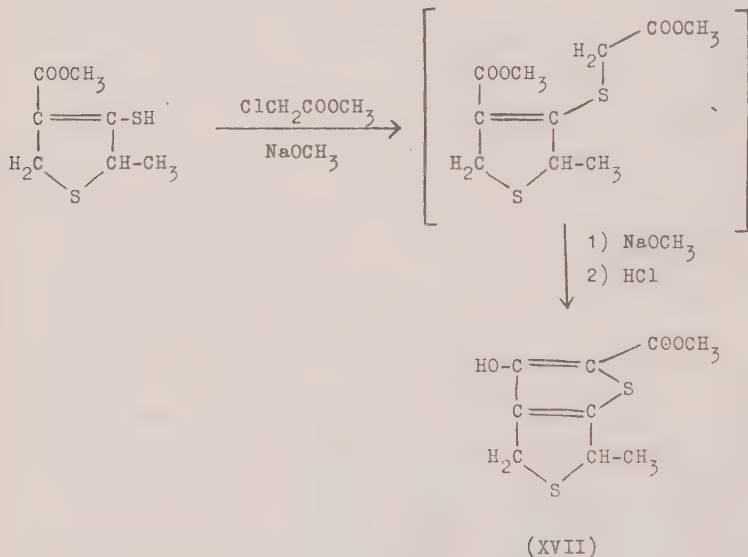
(XVI)

Dies war tatsächlich der Fall. Bis-[5'-methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen-(5)]-keton (XVI), das in 40,6 %iger Ausbeute (bez. auf VIII) erhalten werden konnte, kristallisierte aus Methanol in hellgelben Kristallblättchen, die sich bei 169° zersetzten.

Mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung gab es eine grünbraune Färbung.

e) mit Monochloressigsäuremethylester

Monochloressigsäuremethylester wurde mit 2-Methyl-thio-thio-
phanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester zu 2-Methyl-3-carbomethoxy-
methylmercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen umgesetzt, wo-
rauf Dieckmannscher Ringschluß mit 2 n Natriummethylatlösung
5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-
thiopheno-thiophen (XVII) ergab:



(XVII) kristallisierte aus Methanol in farblosen Nadeln, die bei 95° schmolzen und mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine beständige, tiefdunkelgrüne Färbung gaben.

Die Ausbeute betrug 89,5 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-thio-
phanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester.

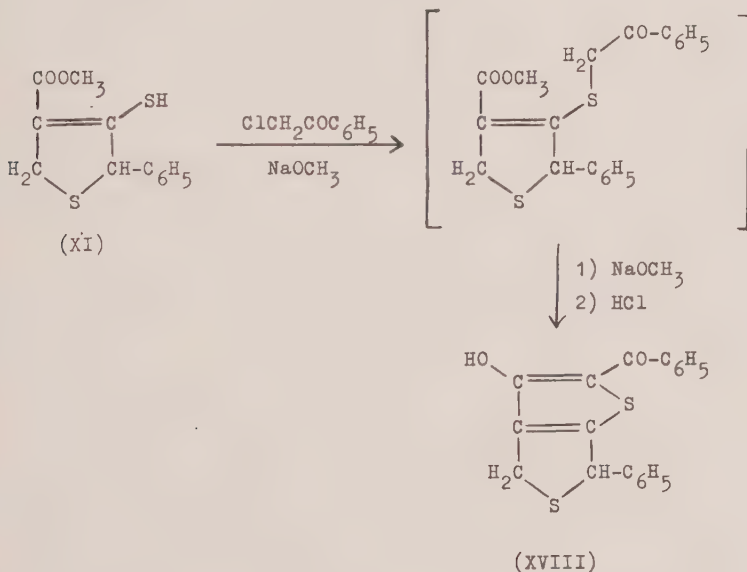
Von H.Fießelmann und R.Rippel¹⁷⁾ wurde die Verbindung aus 2-Me-
thyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester und Thioglykol-
säureester hergestellt.

2. Umsetzung von 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester

a) mit ω -Chloracetophenon

Die 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene konnten im wesentlichen nach der auf Seite 15 für das 5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIII) angegebenen Methode synthetisiert werden, doch war ihre Darstellung im allgemeinen wesentlich schwieriger als die der 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene.

So war bei der Darstellung des 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophens (XVIII) nach



der Eintritt der Reaktion beim Zutropfen des in Methanol gelösten ω -Chloracetophenons zum Natriumsalz des 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylesters verzögert. Bei tiefer Temperatur erfolgte keine Abscheidung von Natriumchlorid, sondern erst bei gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad.

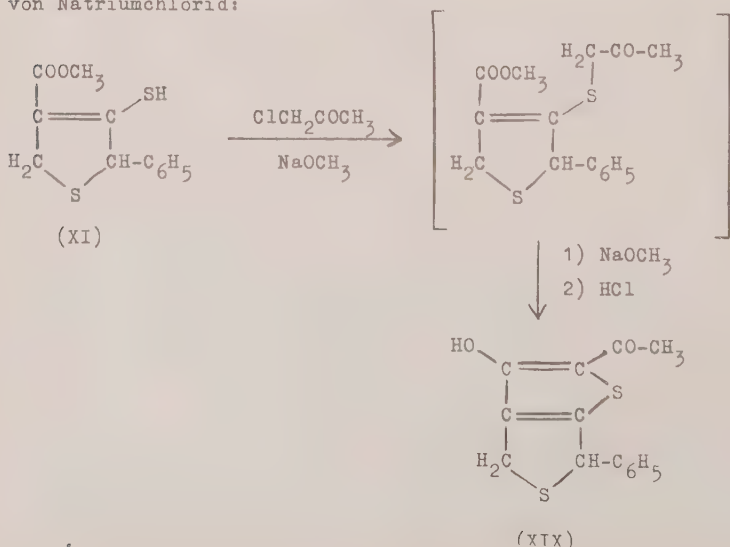
Der Ringschluß erfolgte dagegen wieder durch Zugabe der berechneten Menge 2 n Natriummethylatlösung unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung, wobei sich das Reaktionsgemisch sofort rot-

braun färbte. Es wurde deshalb nicht auf Raumtemperatur gebracht, sondern nach kurzem Stehen im Kältebad mit 2 n Salzsäure aufgearbeitet. Dabei zeigte sich, daß die zunächst immer als Öle anfallenden 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene noch viel schwieriger als die 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene zur Kristallisation gebracht werden konnten. 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XVIII) wurde deshalb als Öl abgetrennt. Das gelbbraune Öl wurde dann in heißem Methanol gelöst und mit Essigester versetzt, worauf sich nach einiger Zeit Kristalle abschieden.

Nach der Reinigung bildete das 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XVIII) hellgelbe Kristalle vom Smp 131°, die mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine dunkelgrünbraune Färbung gaben. Die Ausbeute betrug 42 % d.Th., bezogen auf 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII).

b) mit Monochloraceton

Bei der Darstellung des 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophens (XIX) reagierte das Monochloraceton bereits bei -15° mit dem Natriumsalz des 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylesters unter Ausscheidung von Natriumchlorid:

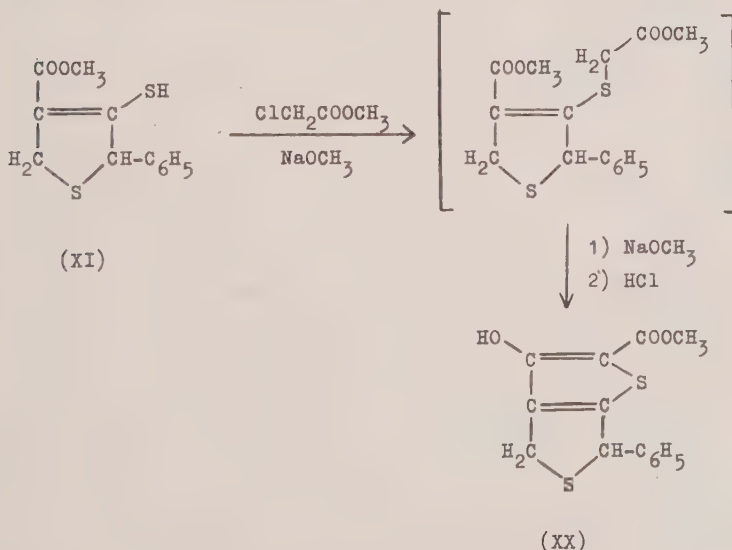


Auch bei dieser Reaktion durfte beim Ringschluß nach Dieckmann die Temperatur nicht über 0° steigen, da sich andernfalls die Reaktionsmischung sehr rasch dunkel färbte. Das beim Aufarbeiten anfallende Öl wurde in heißem Methanol gelöst und nach dem Abkühlen mit einigen Tropfen Methylenchlorid versetzt, wodurch nach einiger Zeit die Abscheidung des 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophens (XIX) in Kristallform erreicht wurde.

Die Substanz bildete nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol rosastichige, bei 121° schmelzende Kristallblättchen, die methanolische Eisen(III)-chloridlösung beständig grünbraun färbten. Auf 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester bezogen, betrug die Ausbeute 32,2 % d.Th.

c) mit Monochloressigsäuremethylester

Auch 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX) konnte aus 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester und Monochloressigsäuremethylester mit Natriummethylat dargestellt werden:



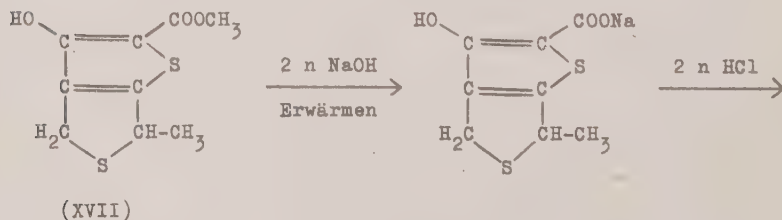
Die Bildung der Zwischenverbindung unter Ausscheidung von Natriumchlorid erfolgte hier wieder erst bei Raumtemperatur. Da sich die Farbe der Reaktionsmischung nach Zugabe der zum Ringschluß notwendigen Natriummethylatlösung nicht wesentlich vertiefte, wurde hier nicht nur bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen, sondern noch einige Minuten auf 40° erwärmt. Das gelbe ölige Reaktionsprodukt neigte hier schon einige Zeit nach dem Auflösen in 50° warmem Methanol zur Kristallisation.

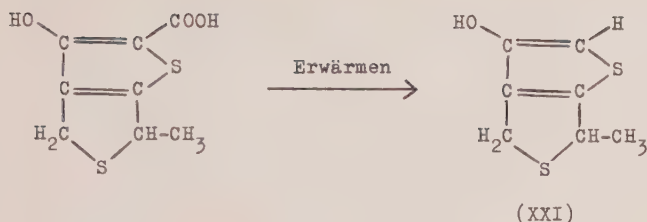
Aus absol. Methanol kristallisierte das 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX) in langen farblosen Nadeln vom Smp 150° aus, die mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine dunkelgrüne, beständige Färbung gaben. Die auf 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester bezogene Ausbeute betrug 47,5 % d.Th.

V. Darstellung der Hydroxy-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene und deren Oxydation zu den entsprechenden Thiophenindigos

1. 5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI)

5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XVII) wurde durch Erwärmen mit 2 n Natronlauge verseift. Die Lösung des entstandenen Natriumsalzes wurde mit 2 n Salzsäure angesäuert, wobei ein flockiger farbloser Niederschlag von 5'-Methyl-4-hydroxy-5-carboxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen auftrat. Diese Verbindung verlor sehr leicht CO₂, besonders beim Erwärmen:





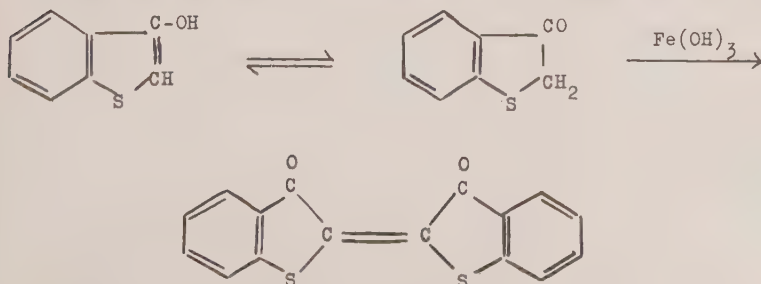
Bei der Decarboxylierung wurde unter Rückfluß erwärmt, da das entstehende 5'-Methyl-4-hydroxy- $[3',4':3,2]$ -2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XXI) sich als eine mit Wasserdampf flüchtige Substanz erwies. Sie stellte, aus Wasser umkristallisiert, farblose, bei 61° schmelzende Kristallblättchen dar, die in kaltem Wasser wenig, in heißem Wasser, Methanol und anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich sind. Mit einer Lösung von Eisen(III)-chlorid in absol. Methanol gaben sie keinen erkennbaren Farbumschlag.

Die Ausbeute betrug 70,8 % d.Th., bezogen auf 5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy- $[3',4':3,2]$ -2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XVII).

2. Bis-[5'-methyl-2',5'-dihydro- $[3',4':3,2]$ -thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXII)

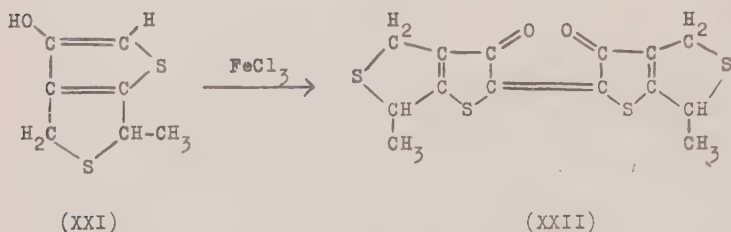
Genau wie 3-Hydroxy-thionaphthen zeigte auch 5'-Methyl-4-hydroxy- $[3',4':3,2]$ -2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XXI) ein charakteristisches Verhalten gegen Oxydationsmittel.

P.Friedländer¹⁸⁾ hatte 3-Hydroxy-thionaphthen in alkalischer Lösung mit Kalium-hexacyano-ferrat(III) versetzt, wobei sich blaurote Flocken von Bis-[thionaphthen-(2)]-indigo abschieden:



Ähnlich wie Ferricyankalium wirken andere Oxydationsmittel (z.B. FeCl_3 bzw. $\text{Fe}(\text{OH})_3$, Chromate, ja schon der Luftsauerstoff).

In unserem Fall wurde versucht, das 5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI) sowohl mit FeCl_3 als auch mit Kalium-hexacyano-ferrat(III) zu oxydieren:



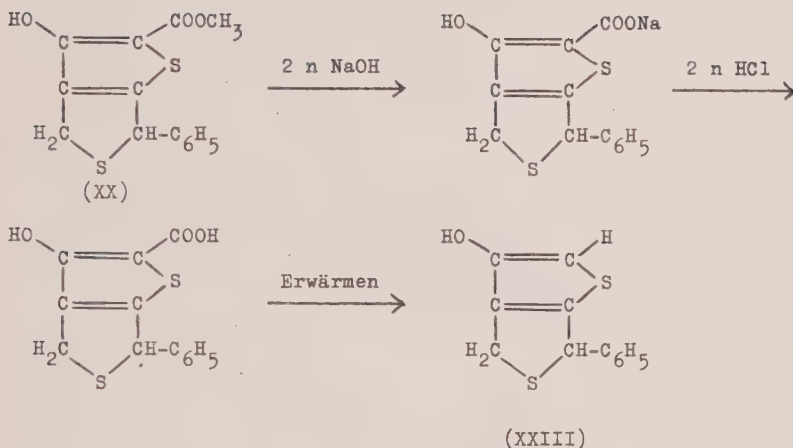
Nach beiden Methoden wurde Bis-[5'-methyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]indigo (XXII) nach dem Umkristallisieren aus Toluol in Form braunroter, oberhalb 330° schmelzender Kristalle erhalten.

Die Substanz löste sich in den gebräuchlichen Lösungsmitteln nur sehr schlecht. In Wasser war sie unlöslich. Schlecht löste sie sich in Methanol (schwache Rotfärbung), besser in Chloroform (Rotfärbung). In hochsiedenden Lösungsmitteln (Nitrobenzol) löste sie sich mit braunroter Farbe beim Erhitzen. In konz. Schwefelsäure löste sie sich mit weinroter Farbe.

Die Ausbeute betrug 69,4 % d.Th.

3. 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII)

5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX) wurde durch Erwärmen mit 2 n Natronlauge verseift, wobei sich das Natriumsalz der zugrunde liegenden Säure bildete, die sich beim Ansäuern mit 2 n Salzsäure in farblosen Flocken abschied. Die Säure wurde schon bei gelindem Erwärmen decarboxyliert:

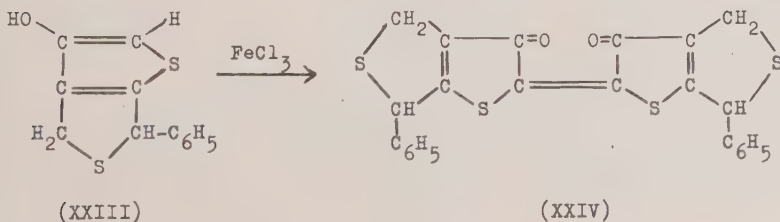


Nach dem Umkristallisieren aus Methanol bildete 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII) farblose Kristalle vom Smp 58°, die sich beim Stehen an der Luft rot färbten und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich waren.

Die Ausbeute betrug 66,7 % d.Th., bezogen auf 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX).

4. Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXIV)

Durch Oxydation mit Eisen(III)chlorid wurde 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII) in einer Ausbeute von 75,6 % in Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXIV) übergeführt:



Aus Toluol fiel die Substanz in rotviolettten, oberhalb 330° schmelzenden Kristallen an, die sich in Chloroform und Methylenechlorid mit roter, in heißem Nitrobenzol und heißem Toluol mit rotbrauner Farbe lösten. In anderen organischen Lösungsmitteln waren sie nur sehr wenig löslich.

VI. Vergleich einiger der dargestellten 5'-Methyl-dihydro-
 [3',4':3,2]-thiopheno-thiophene mit den entsprechenden 5'-Phenyl-
 dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophenen

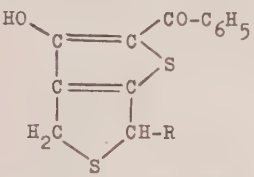
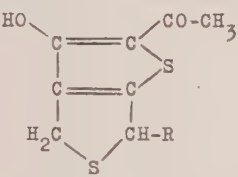
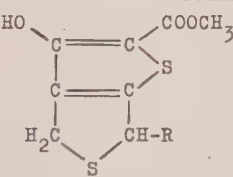
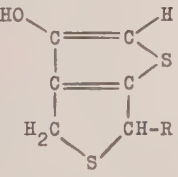
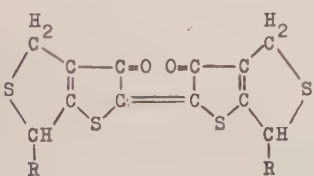
In der folgenden Tabelle wurden einige 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene mit ihren wesentlichsten Eigenschaften den entsprechenden 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophenen gegenübergestellt. Dabei wurden, um vergleichbare Werte zu erhalten, die Ausbeuten der 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene statt auf das 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen auf den 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester bezogen, da im Verlauf der Darstellung der 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene das 2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen nur als Rohprodukt gefaßt werden konnte.

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, hängen Farbe und Kristallform der jeweils betrachteten Verbindung sowie die mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung auftretende Färbung weniger davon ab, ob in der 5'-Stellung die Methyl- oder die Phenylgruppe steht, sondern fast ausschließlich von der Art des Substituenten in der 5-Stellung, während sich die Besetzung der 5'-Stellung vor allem auf den Schmelzpunkt auswirkt.

Die schlechteren Ausbeuten bei den 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophenen sind wohl mit ihrer größeren Empfindlichkeit gegenüber Natriummethylat bei ihrer Darstellung, besonders bei gelindem Erwärmen, und ihrer geringen Neigung zur Kristallisation zu erklären. Während die 5'-Methyl-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophene nach dem Ringschluß mit Natriummethylatlösung bei dem darauffolgenden Ansäuern unter guter Kühlung und gleichzeitigem Reiben der Gefäßwand mit einem scharfkantigen Glasstab fast immer kristallin anfielen, schieden sich die 5'-Phenyl-dihydro-[3',4':3,2]-

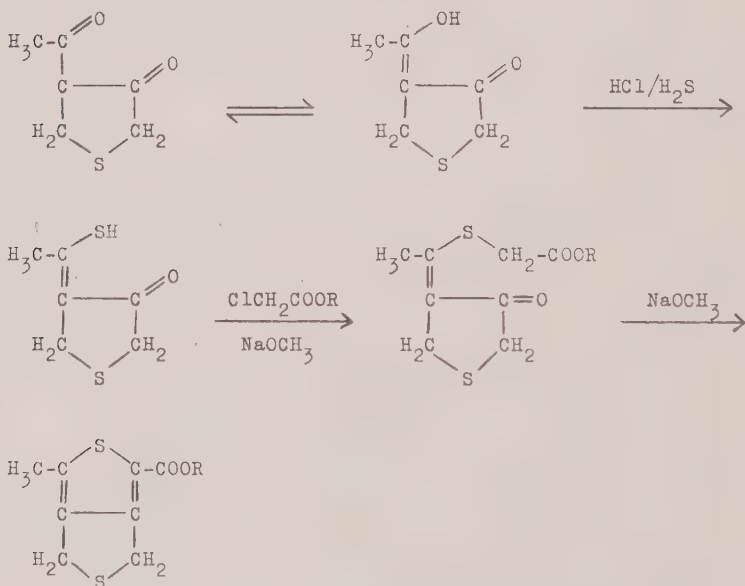
thiopheno-thiophene bei der gleichen Behandlung als dunkle Öle ab. Erst eine anschließende Sonderbehandlung vermochte sie in die kristalline Form überzuführen.

Die beiden in der Tabelle aufgeführten Farbstoffe unterscheiden sich rein äußerlich nur im Farbton.

Allgemeine Formel	R = CH ₃	R = C ₆ H ₅
	hellgelbe Kristalle Smp 100° FeCl₃: beständig grünlich-braunrot Ausbeute: 76,7 %	hellgelbe Kristalle Smp 131° FeCl₃: beständig dunkel grünbraun Ausbeute: 42 %
	leicht rosa schimmernde Kristallblättchen Smp 67° FeCl₃: beständig tiefbraunrot Ausbeute: 41,3 %	rosastichige Kristallblättchen Smp 121° FeCl₃: beständig grünlich-braun Ausbeute: 32,2 %
	farblose Nadeln Smp 95° FeCl₃: beständig tief dunkelgrün Ausbeute: 63,2 %	lange farblose Nadeln Smp 150° FeCl₃: beständig dunkelgrün Ausbeute: 47,5 %
	farblose Kristallblättchen Smp 61° Ausbeute: 70,8 % leicht oxydierbar wasserdampf-flüchtig	farblose Kristalle Smp 58° Ausbeute: 66,7 % sehr leicht oxydierbar
	braunrote Kristalle Smp > 330° Ausbeute: 69,4 %	rotviolette Kristalle Smp > 330° Ausbeute: 75,6 %

VII. Darstellung von 2-Acetyl-cyclohexanon-(1) und 4-Acetyl-
thiophanon-(3) und ihre Behandlung mit Schwefelwasserstoff in
Gegenwart von Chlorwasserstoff

Im weiteren Verlauf der Arbeit sollten 2-Acetyl-cyclohexanon-(1) und 4-Acetyl-thiophanon-(3) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff in absol. Methanol behandelt werden. Falls dabei nur in der exozyklischen Carbonylgruppe der Sauerstoff durch Schwefel ersetzt worden wäre, sollten die auf diese Weise erhaltenen Produkte mit Halogenkomponenten weiter umgesetzt werden, z.B. mit Monochloressigsäuremethylester nach:

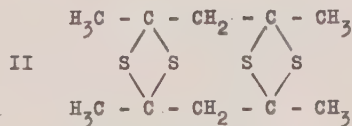
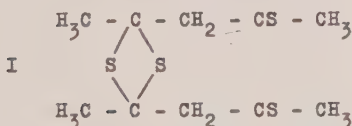


2-Acetyl-cyclohexanon-(1) und 4-Acetyl-thiophanon-(3) verhielten sich jedoch bei der Behandlung mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff wie β -Diketone und reagierten analog dem Acetylaceton. F.Leteur¹⁹⁾ fand 1901, daß Schwefelwasserstoff auf Acetylaceton oder seine wäßrige Lösung auch bei Gegenwart von Eisessig nicht einwirkt. Unterwirft man aber eine Lösung von Acetylaceton in

konz. Salzsäure der gleichen Behandlung, so scheidet sich nach Ablauf einiger Stunden ein flockiger Niederschlag aus. Nach 20 Stunden brach Leteur die Einleitung von Schwefelwasserstoff ab, sammelte den gelben Niederschlag und wusch ihn mit konz. Salzsäure. Nach dem Trocknen und Umkristallisieren aus Alkohol erhielt er lange Prismen von mehreren Zentimetern Länge, die bei 162-163,5° schmolzen. Die Analyse und die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung ergaben die Summenformel $C_{10}H_{16}S_4$. Die Substanz war in Wasser unlöslich, aber löslich in Methanol und Tetrachlorkohlenstoff und leicht löslich in Chloroform und Benzol.

Später untersuchten E. Fromm und P. Ziersch²⁰⁾ diese Reaktion erneut. Sie behandelten Acetylaceton und Dimethylacetylaceton mit Schwefelwasserstoff in Gegenwart von Chlorwasserstoff. Dazu lösten sie das betreffende Diketon in ungefähr der doppelten Menge Alkohol und sättigten die Lösung unter guter Kühlung mit Schwefelwasserstoff. Sie leiteten dann Chlorwasserstoff und endlich einen großen Überschuß an Schwefelwasserstoff ein, wobei sich die Lösung nach einigen Stunden rot bis rotgelb färbte und in einen Kristallbrei verwandelte.

Auf diese Weise erhielten Fromm und Ziersch aus dem Acetylaceton das Duplo-acetylaceton-tetrasulfid und aus dem Dimethylacetylaceton das Duplo-dimethylacetylaceton-tetrasulfid. Da die Polymerisierung nur an den Thiocarbonylgruppen vor sich gegangen sein konnte, kamen nach Fromm und Ziersch für das Duplo-acetylaceton-tetrasulfid die zwei folgenden und für das Duplo-dimethylacetylaceton-tetrasulfid analoge Formeln in Betracht:



Gegen die Formulierung I sprach die Tatsache, daß beide in Frage kommenden Körper farblos waren, während alle Stoffe, die eine Thiocarbonylgruppe enthalten, wie z.B. Thioaceton und Thioacetonphenon, intensiv gefärbt sind. Vor allem aber schloß die außer-

ordentlich hohe Beständigkeit beider Körper gegen Alkalien auch bei hohen Temperaturen die Formel I aus.

Nach Fromm und Ziersch blieben also allein die der Formel II entsprechenden Formen übrig.

Darstellung von Acetylcyclohexanon (XXV)

Das Acetylcyclohexanon wurde mit einigen Änderungen nach der Vorschrift von S.Hünig, E.Benzing und E.Lücke²¹⁾ für 2-Propionylcyclohexanon-(1) dargestellt:

Mit Hilfe eines Wasserabscheiders wurde aus Cyclohexanon und Morpholin in geringem Überschuß in Benzol als Lösungsmittel und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure als Katalysator zunächst 1-Morpholino-cyclohexen-(1) dargestellt, das nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels als farblose Flüssigkeit bei $118-121^{\circ}/_{10\text{mm}}$ in einer Ausbeute von 83,8 % d.Th. überging.

Das 1-Morpholino-cyclohexen-(1) und frisch über Natrium destilliertes Triäthylamin wurden in trockenem Chloroform gelöst und bei einer Badtemperatur von ungefähr 35° unter Rühren die entsprechende Menge in trockenem Äther gelöstes Acetylchlorid zuge- tropft. Darauf wurde mit 20-prozentiger Salzsäure erhitzt. Nach dem Aufarbeiten der Chloroformschicht wurde das Acetylcyclohexanon als farblose, stechend riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt $110^{\circ}/_{18\text{mm}}$ in einer Ausbeute von 67 % d.Th. erhalten.

Nach H.Meerwein und D.Vossen²²⁾ läßt sich Acetylcyclohexanon auch aus Cyclohexanon und Essigsäureanhydrid durch Einleiten von Bor- trifluorid unter Eiskühlung darstellen. Das dabei entstehende dunkelbraune Öl wird aus einer gesättigten Natriumacetatlösung mit Wasserdampf bis zum Verschwinden der violetten Eisen(III) chloridreaktion destilliert.

Nach dieser Methode konnte aber nur eine Ausbeute von 30 % d.Th. erzielt werden, so daß die erstgenannte Methode vorzuziehen ist.

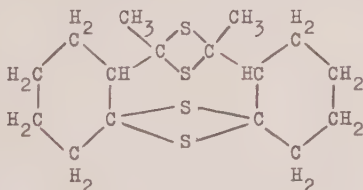
Behandlung von 2-Acetylcyclohexanon-(1) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff in absol. Methanol

In einer eiskalt gesättigten Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Methanol wurde Acetylcyclohexanon unter weiterer Eiskühlung

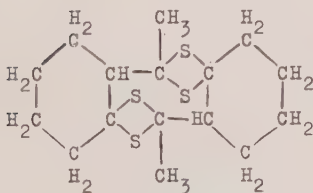
8 Stunden einem mäßigen Schwefelwasserstoffstrom ausgesetzt, wobei sich ein hellgelb gefärbter, fester Körper abschied. Die Reaktionsmischung wurde eine Nacht im Eisschrank belassen und dann auf Eiswasser gegossen. Die abgeschiedenen Kristalle wurden nach dem Absaugen mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und aus Essigester umkristallisiert.

Die so erhaltenen farblosen rautenförmigen Kristalle schmolzen bei 219° und lösten sich in Benzol, Methylenchlorid, Chloroform und heißem Essigester leicht, weniger gut in kaltem Essigester, Methanol, Aceton und Diäthyläther. In Wasser war sie unlöslich.

Die Substanz kann nach dem Ergebnis der Verbrennung und den Ausführungen von Leteur, Fromm und Ziersch für das Duplo-acetyl-aceton-tetrasulfid und das Duplo-dimethylacetylaceton-tetrasulfid wohl als "Duplo-2-acetylcyclohexanon-(1)-tetrasulfid" (XXVI) der Formel



oder



(XXVI)

betrachtet werden.

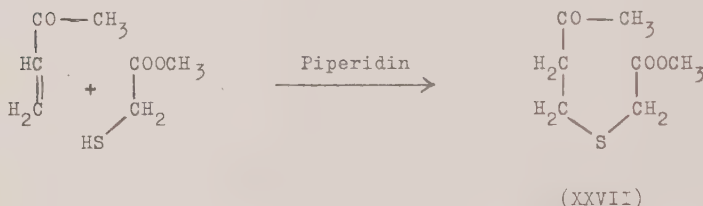
Versuche, Acetylcyclohexanon mit Thioessigsäure umzusetzen und nachfolgend den Acetylrest abzuspalten, um auf diese Weise den Sauerstoff in der exozyklischen Carbonylgruppe durch Schwefel zu ersetzen, verliefen negativ.

Darstellung von 4-Acetylthiophanon-(3)

a) β -(S-carbomethoxymethyl)-äthyl-methyl-keton (XXVII)

In absol. Methanol wurden Thioglykolsäuremethylester und Piperidin als Katalysator tropfenweise mit der entsprechenden Menge getrocknetem und frisch destilliertem Methylvinylketon versetzt. Man regelt die Tropfgeschwindigkeit zweckmäßigerweise so ein, daß die bei der sofort eintretenden Addition frei werdende Reaktionswärme das Reaktionsgemisch gerade am Sieden erhält.

Anschließend wurde noch zwei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erwärmt, um die Reaktion zu vervollständigen:

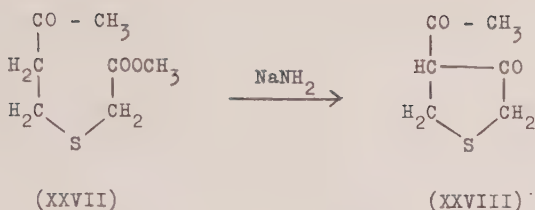


Das Reaktionsprodukt wurde mit Diisopropyläther aufgenommen, das Piperidin mit etwas verdünnter Salzsäure entfernt, die Ätherschicht mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und getrocknet.

Da der nach dem Abziehen des Äthers und der nicht umgesetzten Ausgangsstoffe zurückbleibende Thioäther bei der Destillation zum Teil wieder zerlegt wurde, was bereits H.Fießelmann und R.Knerr²³⁾, die die Verbindung vor uns darstellten, beobachteten, wurde er als Rohprodukt weiter umgesetzt.

b) 4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII)

Das β -(S-carbomethoxymethyl)-äthyl-methyl-keton (XXVII) wurde unter Wasserausschluß in absol. Äther mit einer 30-prozentigen Benzolsuspension von Natriumamid in das 4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII) übergeführt:



Bei der Durchführung der Reaktion wurde der Thioäther unter kräftigem Rühren zu der Natriumamidsuspension getropft, da bei Zugabe größerer Mengen durch das sich plötzlich entwickelnde Ammoniak ein Durchgehen der Reaktion nicht zu vermeiden ist.

Nach Zugabe von XXVII war die Beobachtung der Farbe der Reaktionsmischung besonders wichtig. Sobald sich der Kolbeninhalt hellbraun zu färben begann, mußte sofort unter Eiskühlung mit Eisessig angesäuert werden, da aus tiefer gefärbten Reaktionsgemischen beim Aufarbeiten ein großer Teil des Reaktionsproduktes als Harz anfiel.

Nach dem Aufarbeiten der Ätherschicht blieb ein rotes Öl zurück, aus dem nach einem geringen Vorlauf ($K_{p_{12}} 42-43^\circ$) das 4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII) als fast farblose Flüssigkeit bei $126^\circ/_{12\text{mm}}$ in einer Ausbeute von 56 % d.Th. überging. Beim Aufbewahren färbte es sich mit der Zeit rot. Mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung gab es eine tiefrotviolette Färbung.

Behandlung von 4-Acetylthiophanon-(3) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff

Acetylthiophanon wurde unter Schütteln in eine eiskalt gesättigte Lösung von Chlorwasserstoff in absol. Methanol eingetragen und unter guter Eiskühlung 7 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der Kolbeninhalt färbte sich dabei tiefrot. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht in den Eisschrank gestellt, am nächsten Tag auf fein zerstoßenes Eis gegossen, wobei sich rotbraune Flocken ausschieden. Diese wurden nach einer Stunde abgesaugt, mit Wasser und Methanol gewaschen, in heißem Essigester aufgelöst und nach dem Erkalten mit Methanol wieder ausgefällt. Häufige Wiederholung dieser Reinigungsart ergab schließlich hellgelbe Kriställchen vom $Z_p 187^\circ$, die in Benzol, Methylenchlorid, Chloroform

und Essigester gut, in Aceton, Äther, Methanol und Wasser aber unlöslich waren.

Nach dem Ergebnis der Verbrennung und den Ausführungen von Leteur, Fromm und Ziersch über das Duplo-acetylaceton-tetrasulfid und das Duplo-dimethylacetylaceton-tetrasulfid stellt diese Substanz möglicherweise ein "Duplo-4-Acetylthiophanon-(3)-tetrasulfid" (XXIX) dar.

VIII. Über die Anlagerung von Thioessigsäure an α, β -ungesättigte
===== Carbonylverbindungen
=====

1. Allgemeines *)

Erstmalig lagerte B.H.Nicolet²⁴⁾ 1932 Natriumthiobenzoat und Natriumthioacetat in alkoholischer Lösung an ein ungesättigtes System an, und zwar an Benzalacetophenon.

Bedeutung hat diese Methode aber erst durch die Arbeiten von B.Holmberg und E.Schjanberg²⁵⁾ erlangt, die durch die Anlagerung von Thioessigsäure an ungesättigte Säuren und Verseifung der gebildeten Thioessigsäureester Mercaptosäuren darstellen konnten. So gelang durch Verwendung entsprechend substituierter Acrylsäurederivate die Darstellung der schwefelhaltigen Aminosäuren Cystein und Penicillamin.

Bei der Anlagerung von Thioessigsäure an ungesättigte Säuren trat der Acetylmercaptorest stets an das von der Carboxylgruppe entferntere Kohlenstoffatom. Als Katalysator für die Addition wurde meist Benzoylperoxyd verwendet. Mit mittelständigen Doppelbindungen erfolgt die Umsetzung nur sehr träge. Mit zweifach ungesättigten Säuren, wie z.B. Sorbinsäure und Vinylacrylsäure, findet keine Reaktion statt; es setzt zum Teil Polymerisation der ungesättigten Säuren ein.

* s.a. Houben-Weyl, Bd.IX, S.751 ff (1955)

So konnte Schjanberg aus Thioessigsäure und Allylessigsäure δ -Acetylmercapto-n-valeriansäure darstellen, die bei der Verseifung mit Natriumhydroxyd δ -Mercaptovaleriansäure gab.

Weitere Beispiele sind die Darstellung von β -Acetylmercapto-isobuttersäure aus Thioessigsäure und Methacrylsäure nach E.Larsson, A.Fredga und O.Martensson²⁶⁾ und die Anlagerung von Thioessigsäure an α -Isopropylacrylsäure zu α -Isopropyl- β -acetylmercaptopropionsäure nach F.Kögl, J.H.Verbeek, H.Erxleben und W.A.J.Borg²⁷⁾. Die Anlagerung von Thioessigsäure an Styrol nach Holmberg²⁸⁾ führt zu Thiolessigsäure- β -phenyläthylester.

Thioessigsäure addiert sich beim Erhitzen im Autoklaven auch an andere Olefine, wobei die Ausbeuten mit zunehmender Verzweigung des Olefins steigen. Aus Isobuten z.B. entsteht bei dreistündigem Erhitzen auf 100° Thiolessigsäureisobutylester in 60-prozentiger Ausbeute.

J.I.Cunneen²⁹⁾ fand bei einem Vergleich der Additionsfähigkeit von Mono-, Di- und Trichlorthioessigsäure an Olefine, daß die stärker sauren Thiosäuren wirksamere Thioacylierungsmittel sind.

Auch an monosubstituierte Acetylene läßt sich Thioessigsäure anlagern.³⁰⁾

Nach L.N.Owen und M.U.S.Sultanbawa³¹⁾ setzt sich Propiolsäure mit Thioessigsäure zu cis- und trans- β -Acetylmercapto-acrylsäure um, während Acetylendicarbonsäure mit zwei Mol Thioessigsäure Bis-(acetylmercapto)-bernsteinsäure liefert.

Ferner wurde Thioessigsäure an α,β -ungesättigte Aldehyde, an Vinylchlorid und Vinylester, an Allylchlorid sowie an Acrylnitril angelagert. L.N.Owen und H.M.B.Somade³²⁾ lagerten Thioessigsäure an α -Bromacrylsäure an, wobei sie die feste α -Brom- β -(acetylthio)-propionsäure erhielten. Mit α -Chloracrylsäure erhielten sie α -Chlor- β -(acetylthio)-propionsäure. In beiden Fällen haben die Autoren die entstandenen Produkte nicht zu versäpfen versucht.

Auch an Chinone wurden Thiosäuren angelagert, z.B. Thioessigsäure an β -Naphthochinon zu 1,2-Dihydroxy-4-acetylmercapto-naphthalin³³⁾

An Äthylenoxyd addieren sich Thioessigsäure und Thiobenzoessäure unter Bildung von S-acylierten Monothioäthylenglykolen³⁴⁾.

Bei 12-stündigem Erhitzen auf 60° spaltet Thioessigsäure den Äthylenoxydring des Epichlorhydrins und bildet 3-Acetylmercapto-1-chlorhydrin³⁵⁾.

R.Brown, W.E.Jones und A.R.Pinder³⁶⁾ haben 1951 diese Arbeiten weitergeführt und Thioessigsäure an verschiedene ungesättigte Systeme angelagert; die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammengefaßt:

Ungesättigte Komponente	Additionsprodukt	Derivat
α-Methylstyrol	1-Acetylthio-2-phenyl-n-propan	Verseifung zum Mercaptan
Octen-1	1-Acetylthio-n-octan	Verseifung; mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol identifiziert
Octen-2	2- und 3-Acetylthio-n-octan	Verseifung zum Mercaptan
Hexadecen-1	1-Acetylthio-n-hexadecan	Verseifung; mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol identifiziert
Acrolein	3-Acetylthio-propionaldehyd	2,4 Dinitrophenylhydrazon
Crotonaldehyd	3-Acetylthio-n-butyraldehyd	"
Mesityloxyd	4-Acetylthio-4-methyl-n-pentan-2	"
Benzalaceton	4-Acetylthio-4-phenyl-n-butan-2	"
Allylalkohol	3-Acetylthio-n-propanol-1	p-Nitrobenzoessäure-ester

Ungesättigte Komponente	Additionsprodukt	Derivat
Crotylalkohol	3-Acetylthio-n-butanol-(1)	-----
2-Methylallylalkohol	3-Acetylthio-2-methyl-n-propanol-(1)	-----
Eugenol	3'-Acetylthio-4-hydroxy-3-methoxy-n-propyl-benzol	Benzoesäureester
Allylacetat	3-Acetylthio-n-propylacetat	3-Mercapto-n-propanol bis- α -naphthylurethan
Crotylacetat	3-Acetylthio-n-butylacetat	-----
2-Methylallylacetat	3-Acetylthio-2-methyl-n-propylacetat	-----
Cinnamylacetat	3-Acetylthio-3-phenyl-n-propylacetat	-----
Maleinsäureanhydrid	Acetylthiobernsteinsäureanhydrid	-----

Die Anlagerung der Thioessigsäure an die ungesättigten Komponenten, die entweder mit Ascaridol oder Benzoylperoxyd katalysiert wurde, erfolgte nach Angabe der Autoren mit guter Ausbeute. Fünf der erhaltenen Additionsprodukte wurden, wie aus der Tabelle ersichtlich, durch Kochen mit wäßriger Kalilauge hydrolysiert und zum Teil mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol oder α -Naphthylurethan identifiziert. Sowohl bei der Hydrolyse zu den Mercaptanen als auch bei der Darstellung der Derivate fehlen die Angaben über die Ausbeuten.

Wir bedienten uns dieser Möglichkeit der Anlagerung von Thioessigsäure an ungesättigte Komponenten einmal, um eine andere Darstellungsmethode für den als Ausgangsprodukt für die Synthese unserer

Dihydro-[3',4',3,2]-thiopheno-thiophene notwendigen β -Mercaptopropionsäuremethylester zu finden, zum anderen, um einige bereits bekannte Thiophenderivate in verhältnismäßig einfacher, sogenannter "Eintopfreaktion" darzustellen.

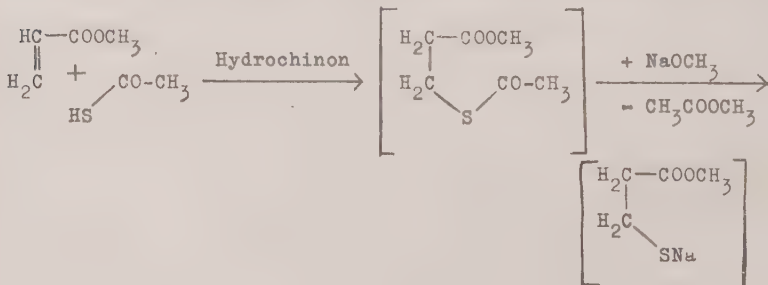
Als wesentliche Änderungen bei der von uns ausgearbeiteten Methode wäre einmal die Anwendung von Hydrochinon als Katalysator für die Anlagerung der Thioessigsäure an die jeweilige ungesättigte Komponente zu nennen, da Hydrochinon nicht nur als Katalysator wirkt, sondern auch die ungesättigte Komponente bei der exotherm verlaufenden Addition stabilisiert und Polymerisationsreaktionen verhindert. Weiterhin wurde die anschließende Verseifung nicht mit wäßriger Kalilauge oder Natronlauge durchgeführt, sondern wasserfrei mit Natriummethylat in absol. Methanol. Die meist unter Erwärmung einsetzende Abspaltung des Acetylrestes konnte dabei am Auftreten des charakteristischen Geruches von Essigsäuremethylester erkannt werden.

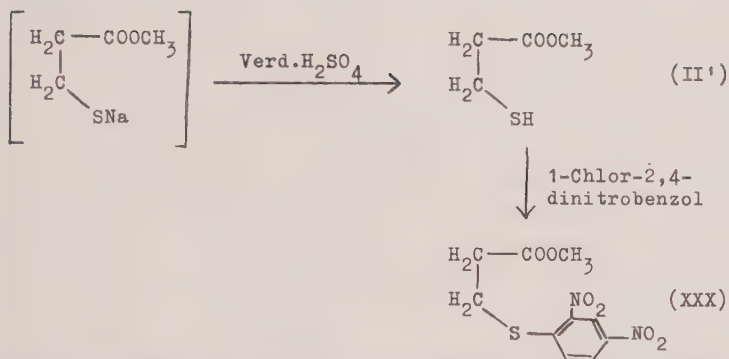
2. Anlagerung an Acrylsäuremethylester

a) β -Mercaptopropionsäuremethylester (II')

Thioessigsäure läßt sich mit Hydrochinon an Acrylsäuremethylester anlagern. Das entstandene Additionsprodukt wurde mit der entsprechenden Menge 2 n Natriummethylatlösung versetzt, wobei sich das Natriumsalz des β -Mercaptopropionsäuremethylesters und Essigsäuremethylester bildeten.

Aus der Lösung des Natriummercaptids ließ sich durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure β -Mercaptopropionsäuremethylester (II') erhalten, der mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol identifiziert wurde.





Die Anlagerung der Thioessigsäure an den Acrylsäuremethylester verlief unter starker Erwärmung, so daß durch Kühlung zeitweilig ein Temperaturanstieg über 110° vermieden werden mußte. Zur vervollständigung der Reaktion wurde noch einige Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Auch beim Versetzen des Additionsproduktes mit 2 n Natriummethylatlösung war Kühlung erforderlich. Dabei trat der charakteristische Geruch von Essigsäuremethylester auf. Um eine möglichst vollständige Spaltung zu erreichen, wurde über Nacht stehen gelassen.

Die Reaktionsmischung, die nun das Natriumsalz des β -Mercaptopropionsäuremethylesters enthielt, wurde zur Gewinnung des β -Mercaptopropionsäuremethylesters weitgehend von Essigsäuremethylester und Methanol befreit und darauf mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Der so abgeschiedene β -Mercaptopropionsäuremethylester wurde abgetrennt und die wäßrige Schicht noch mit Methylenchlorid ausgeschüttelt, da der Ester etwas darin löslich ist.

Der bei $61^\circ/10\text{mm}$ übergehende β -Mercaptopropionsäuremethylester (II') wurde in einer Ausbeute von 47,5 % d.Th. erhalten und mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol identifiziert. β -[2,4-Dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXX) bildete lange gelbe, bei 101° schmelzende Nadeln. Die Ausbeute betrug 80,5 % d.Th.

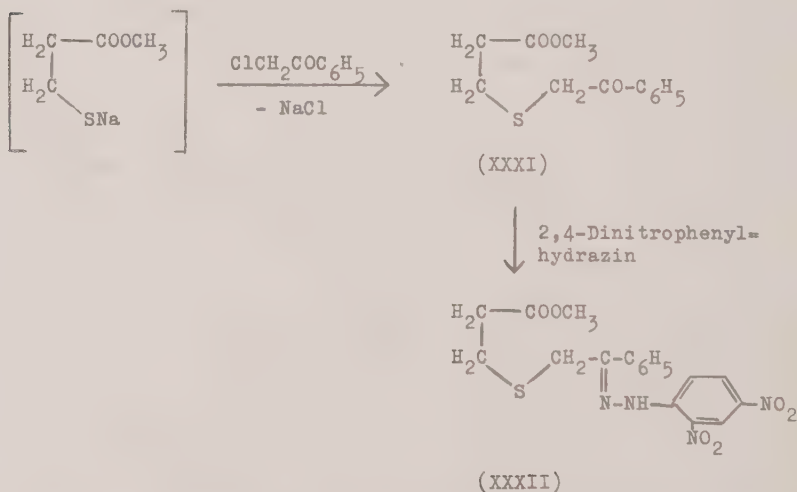
J.B.Fraser, L.N.Owen und G.Shaw³⁷⁾ lagerten 1947 Thioessigsäure an Acrylsäuremethylester an, erhielten aber bei der Verseifung des

Additionsproduktes mit 2 n Natronlauge ausschließlich β -Mercapto-
propionsäure.

Mit unserer Methode konnten wir die Bildung der leicht zur Auto-
oxydation neigenden Säure umgehen, da wir bei der Verseifung mit
Natriummethylat sofort den beständigeren Methylester erhielten.
Aus wirtschaftlichen Gründen und wegen der besseren Ausbeute ist
für die Darstellung des β -Mercaptopropionsäuremethylesters der
vom β -Propiolacton ausgehenden Methode der Vorzug zu geben.

b) β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester, (XXXI)

Die Darstellung des β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethyle-
sters und seine Identifizierung mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin
erfolgten nach



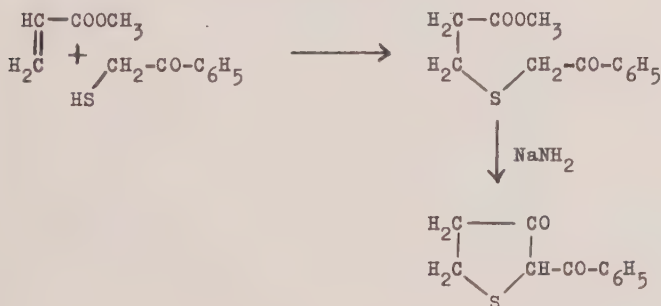
Dazu wurde die unter VIII, 2 a) beschriebene Reaktionsmischung,
die das Natriumsalz des β -Mercaptopropionsäuremethylester enthielt,
tropfenweise mit der äquivalenten Menge ω -Chloracetophenon, gelöst
in absol. Methanol, versetzt, wobei sich das Reaktionsgemisch
unter gleichzeitiger Abscheidung von Natriumchlorid dunkelgelb
färbte.

Das Natriumchlorid wurde abfiltriert, Essigsäuremethylester und Methanol weitgehend abdestilliert, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther aufgenommen.

Nach dem Trocknen und Abziehen des Äthers blieb der β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester (XXXI) als gelbes Öl zurück. Die Ausbeute an Rohprodukt betrug ca 34 % d.Th. Da sich der Ester bei der Destillation zersetzte, wurde ^{er} mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin identifiziert.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylesters (XXXII) wurde aus dem Rohprodukt in Form rotgelber bei 115° schmelzender Kristalle in einer Ausbeute von 85,6 % erhalten.

H.Fiebelmann und R.Rippel³⁸⁾ stellten den β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester durch Anlagerung von ω -Mercaptoacetophenon an Acrylsäuremethylester dar und führten ihn mit Natriumamid in 2-Benzoyl-thiophanon- β über:



3. Anlagerung an Methacrylsäuremethylester

a) α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII)

Analog der Darstellung des β -Mercaptopropionsäuremethylesters erhielten wir durch Anlagerung von Thioessigsäure an Methacrylsäuremethylester und nachfolgender Verseifung mit Natriummethylat auch den α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII) in einer Ausbeute von 40,3 % d.Th. Der Ester ging bei 70°/15mm als farblose,

übelriechende Flüssigkeit über. Er wurde mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol identifiziert. Der α -Methyl- β -[2,4-dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXXIV) bildete hellgelbe Nadelchen vom Smp 100° .

Ausbeute: 73,3 % d.Th.

E.Larsson²⁶⁾ lagerte 1943 ebenfalls Thioessigsäure an Methacrylsäuremethylester an, erhielt aber bei der Verseifung des Additionsproduktes mit wäßriger Natronlauge α -Methyl- β -mercaptopropionsäure. Da Larsson größere Mengen dieser Säure benötigte, lagerte er in der Folge zu ihrer Darstellung Thioessigsäure an Methacrylsäure an, nachdem die Verwendung des Esters als ungesättigte Komponente keinen Vorteil brachte.

4. Anlagerung an α -Chloracrylsäuremethylester

a) Umsetzung mit Monochloressigsäuremethylester bzw. ω -Chloracetophenon zu 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXV) bzw. 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXXVII)

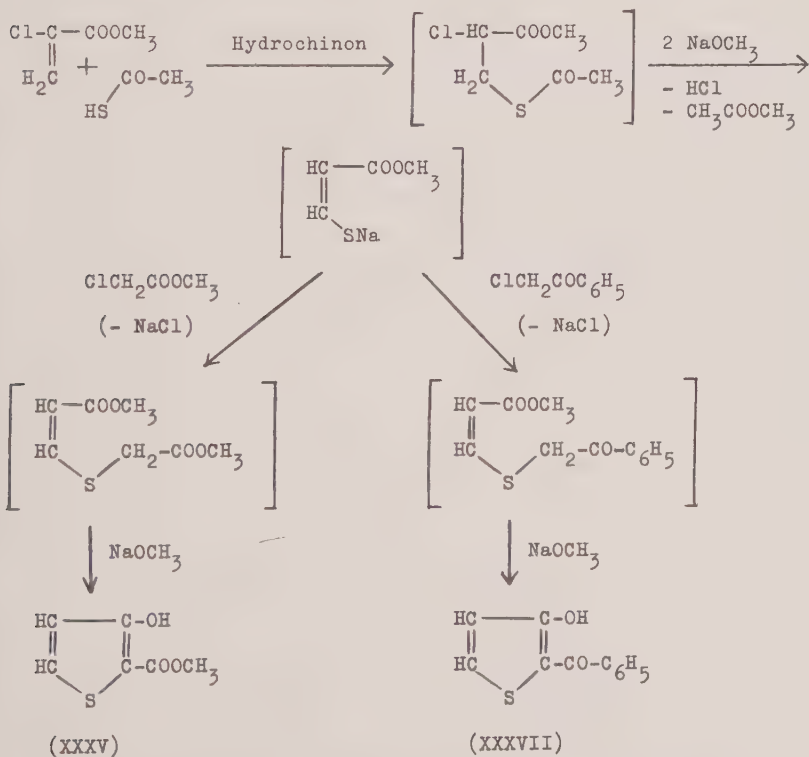
Unter Verwendung von α -Chloracrylsäuremethylester als ungesättigter Komponente gelang es über die Additionsprodukte mit Thioessigsäure einige von H.Fießelmann und Mitarbeitern¹³⁾³⁹⁾ auf anderen Wegen dargestellte Thiophenderivate, nämlich den 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester und das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen, in einer sog. Eintopfreaktion darzustellen.

Den dazu notwendigen α -Chloracrylsäuremethylester stellten wir nach H.Anspen⁴⁰⁾ aus Acrylsäuremethylester dar, der mit Chlor und Pyridin als Katalysator in den α,β -Dichlorpropionsäuremethylester übergeführt wurde. Aus diesem ließ sich dann entweder mit Chinolin oder mit wasserfreiem Natriumacetat in Äthanol nach H.Brintzinger⁴¹⁾ α -Chloracrylsäuremethylester gewinnen, wobei die Methode mit Chinolin die besseren Ausbeuten ergab. Der α -Chloracrylsäuremethylester ging bei $59-60,5^{\circ}/40\text{mm}$ als Haut und Schleimhäute stark reizende Flüssigkeit über.

Die Thioessigsäure wurde auch hier mit Hydrochinon als Katalysator an den α -Chloracrylsäuremethylester angelagert. Das in stark

exothermer Reaktion gebildete Additionsprodukt wurde mit 2 n Natriummethylatlösung gespalten, wobei wieder der Geruch nach Essigsäuremethylester auftrat. Da die Abspaltung des Acetylrestes eine gewisse Zeit benötigt, wurde das Reaktionsgemisch zur Erreichung einer guten Ausbeute über Nacht stehen gelassen.

Dann erfolgte die Zugabe der jeweils benötigten, in absol. Methanol gelösten Chlorkomponente (Monochloressigsäuremethylester für den 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester und ω -Chloracetophenon für das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen), worauf mit Natriummethylat Ringschluß nach Dieckmann erfolgte:



Bei der Darstellung des 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylesters wurde der Ester durch Ansäuern mit Salzsäure (1:1)

abgeschieden und mit Wasserdampf überdestilliert. Nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol wurde die Verbindung in Form farbloser, bei 39-40° schmelzender Kristalle erhalten, die methanolische Eisen(III)-chloridlösung tiefblau färbten. Die Substanz wurde bereits durch Berührung mit einem Stahlspatel oberflächlich blau gefärbt.

Die Ausbeute betrug 36,7 % d.Th., bezogen auf α -Chloracrylsäuremethylester. Zur genaueren Identifizierung wurde 3-Hydroxythiophen-carbonsäure-2-methylester mit Diazomethan noch in den bekannten 3-Methoxy-thiophen-carbonsäure-2-methylester (XXXVI) übergeführt.

Bei der Darstellung des 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophens (XXXVII) mußte nach dem Dieckmannschen Ringschluß unter guter Kühlung mit verdünnter Salzsäure angesäuert werden, wobei sich das Thiophenderivat in gelben Flocken abschied, die aus Methanol umkristallisiert wurden. Das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen bildete gelbe Kristalle, die bei 62° schmolzen und methanolische Eisen(III)-chloridlösung rotviolett färbten. Die auf α -Chloracrylsäuremethylester bezogene Ausbeute betrug 31 % d.Th.

Experimenteller Teil
=====

β -Mercaptopropionsäuremethylester

1. β -Mercaptopropionsäure (I)

In einem 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Tropftrichter versehen war, wurden 496 g (2 Mol) Natriumthiosulfat $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5 \text{H}_2\text{O}$ in 400 ccm Wasser gelöst. Bei 30° wurden langsam innerhalb 2 Stunden und unter Rühren 144 g (2 Mol) β -Propiolacton zugetropft. Danach wurde mit 330 ccm konz. Salzsäure angesäuert und 3 Stunden auf 100° erhitzt. Während dieser 3 Stunden wurden von Zeit zu Zeit Zinkspäne oder Zinkstaub zugegeben und Stickstoff durch das Reaktionsgemisch geleitet.

Darauf wurde nur wenig abgekühlt, 500 ccm Essigester zugegeben und durch kräftiges Rühren und Einleiten von Stickstoff für eine gute Durchmischung gesorgt.

Durch Eiswasser wurde nun schnell abgekühlt, die erkaltete Reaktionsmischung schnell in einen mit Stickstoff gefüllten 2-Liter-Scheidetrichter überführt, kräftig durchgeschüttelt, die wäßrige Schicht abgetrennt, wieder unter Zugabe von Zinkspänen und Durchleiten von Stickstoff auf 100° erhitzt und wie oben angegeben mit 300 ccm Essigester extrahiert. Auf diese Weise wurde noch dreimal mit je 300 ccm Essigester extrahiert. (Insgesamt wurden also 1700 ccm Essigester verwendet.)

Die vereinigten Essigester-Extrakte wurden mit wenig Wasser gewaschen und der Essigester unter Stickstoff an der Wasserstrahlpumpe abgezogen.

Die β -Mercaptopropionsäure (I) ging unter Stickstoff bei $110,5\text{--}111,5^\circ/15\text{mm}$ als farblose, übelriechende, sehr leicht oxydierbare Flüssigkeit über.

Ausbeute: 132 g (62 % d.Th.)

2. β -Mercaptopropionsäuremethylester (II)

106 g (1 Mol) β -Mercaptopropionsäure (I) wurden mit 96 g (3 Mol) Methanol, 300 ccm Methylenchlorid und 3 ccm konz. Schwefelsäure 15 Stunden auf dem Wasserbad unter Rückfluß erwärmt.

Die abgekühlte Reaktionsmischung wurde nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und dann wieder mit Wasser gewaschen. Die Methylenchloridschicht wurde unter vermindertem Druck von den leichter flüchtigen Anteilen befreit. Der zurückbleibende β -Mercaptopropionsäuremethylester (II) ging unter Stickstoff bei $61^{\circ}/_{10\text{mm}}$ konstant über und stellt eine farblose, stechend-unangenehm riechende Flüssigkeit dar.

Ausbeute: 96,5 g (80,5 % d.Th.)

α -Brompropionsäuremethylester

1. α -Brom-propionylbromid

Ein 1-Liter-Dreihalskolben wurde mit einem Tropftrichter, einem mechanischen Rührer und einem Rückflußkühler versehen. Ein Schlauch führte vom Rückflußkühler über ein Calciumchloridrohr zu einer mit 2 Liter Wasser beschickten Vorlage, die zum Auffangen des entwickelten Bromwasserstoffs diente. Die ganze Reaktion ist unter strengem Feuchtigkeitsausschluß durchzuführen.

In dem Dreihalskolben wurden 46 g roter Phosphor in 296 g (4,0 Mol) Propionsäure aufgeschlämmt. Dazu wurden innerhalb von 4 Stunden unter Kühlung mit fließendem Wasser und kräftigem Rühren 400 g Brom zugetropft.

Das Wasserbad wurde dann auf 60° gebracht und weitere 640 g Brom innerhalb 10 Stunden wieder unter kräftigem Rühren zugetropft. Insgesamt wurden also 1040 g Brom, d.s. ca 13 Mol, zugegeben.

Nachdem die Bromzugabe beendet war, wurde die Temperatur des Wasserbades noch 2 Stunden auf 60° gehalten und das Reaktionsgemisch dann über Nacht stehen gelassen.

Am nächsten Tag wurde die rotbraune schwere Flüssigkeit von der abgeschiedenen sirupösen Phosphorsäure abdekantiert und über

eine Kolonne im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Nach einem dunkelrot gefärbten Vorlauf ging das α -Brom-propionylbromid zwischen 42 und $48^{\circ}/_{10\text{mm}}$ als nur sehr wenig gefärbte, schwere Flüssigkeit über. Die Hauptmenge ging konstant bei $46^{\circ}/_{10\text{mm}}$ über.

Ausbeute: 798 g (92,8 % d.Th., bezogen auf Propionsäure)

2. α -Brompropionsäuremethylester

Ein 1-Liter-Dreihalskolben wurde mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflußkühler versehen. Innerhalb einer Stunde wurden 798 g (3,70 Mol) α -Brom-propionylbromid unter Rühren zu 295 ccm absol. Methanol getropft. Die Apparatur war auf dem Wasserbad aufgebaut. Während der ersten 15 Minuten wurde mit fließendem Wasser gekühlt, dann die Temperatur des Wasserbades schnell auf $50-60^{\circ}$ gebracht. Nachdem die Zugabe des α -Brompropionylbromids beendet war, wurde das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt, weitere 100 ccm absol. Methanol zugetropft und dann das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt.

Der Kolbeninhalt wurde nach dem Abkühlen in etwa das gleiche Volumen Wasser gegossen, der sich abscheidende Ester im Scheidetrichter von der wäßrigen Phase getrennt und durch Ausschütteln mit Wasser vollständig vom Bromwasserstoff befreit. Der Ester ist in Wasser etwas löslich. Deshalb läßt sich aus dem Wasser durch Extraktion mit Äther noch ein Anteil gewinnen. Die Ätherauszüge wurden mit dem Ester vereinigt und durch Calciumchlorid entwässert. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels ging der α -Brompropionsäuremethylester bei $46-47^{\circ}/_{12\text{mm}}$ als farblose, stechend riechende und zu Tränen reizende Flüssigkeit über.

Ausbeute: 533 g (86,5 % d.Th., auf α -Brompropionylbromid bezogen).
Der Ester zersetzt sich bei längerem Stehen zum Teil.
Gesamtausbeute an α -Brompropionsäuremethylester, bezogen auf Propionsäure: 79 % d.Th.

β -[α' -Methyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäure-methylester (III)

Zu einer eiskalten Lösung von 11,5 g Natrium in 150 ccm absol. Methanol wurden unter Rühren und Durchleiten von reinem Stickstoff 60,1 g (0,5 Mol) β -Mercaptopropionsäuremethylester (II) anteilweise hinzugegeben. Unter Rühren wurde noch 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung des Natriumsalzes des β -Mercaptopropionsäuremethylesters wurde dann auf -15° abgekühlt und unter Rühren 83,5 g (0,5 Mol) α -Brompropionsäuremethylester langsam zutropfen gelassen und schließlich mit wenig absol. Methanol nachgespült.

Unter weiterem Rühren wurde 1 Stunde bei 15° stehen gelassen, anschließend noch $1\frac{1}{2}$ Stunden zum Sieden erhitzt.

Das Methanol wurde im Wasserstrahlvakuum entfernt, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert, Wasser zugefügt und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Schicht wurde mit wenig Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wiederum mit wenig Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Verdampfen der leichter flüchtigen Anteile an der Wasserstrahlpumpe (zuerst bei Raumtemperatur, dann bei 120° Ölbadtemperatur) ging der Thioäther in einer N_2 -Atmosphäre an der Ölpumpe bei $98,5^{\circ}$ - $99,5^{\circ}/0,2\text{mm}$ als farbloses, fast geruchloses, beständiges Öl über. (Der Vorlauf betrug 9,5 g; im Destillationskolben verblieben 4,5 g eines roten, bald erstarrenden Öls.)

Ausbeute: 91,4 g (88,6 % d.Th.)

2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (IV)

Ein 1-Liter-Dreihalskolben wurde mit einem mechanischen Rührer, einem Tropftrichter und einem Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehen. In den Kolben wurden 250 ccm absol. Äther und 65 ccm (entsprechend 0,5 Mol) einer 30-prozentigen Benzolsuspension von NaNH_2 gegeben. Die Suspension wurde einer

gut verschlossenen Flasche entnommen (die vorher kräftig durchgeschüttelt worden war) und in einem Meßzylinder rasch abgemessen.

Nun wurden 10,3 g (0,05 Mol) β -[α' -Methyl-(carbomethoxy-methyl-mercapto)]-propionsäuremethylester (III), gelöst in 20 ccm absol. Äther, unter mechanischem Rühren und Feuchtigkeitsausschluß rasch zugetropft. Das Wasserbad wurde nun langsam auf 40-50° gebracht, um die Reaktion in Gang zu bringen. Es setzte eine zunächst langsame, dann immer kräftiger werdende Ammoniakentwicklung ein. Nun wurden ohne weitere Heizung 41,2 g (0,2 Mol) Thioäther (in 80 ccm absol. Äther gelöst) zugetropft. Die Zugabegeschwindigkeit wurde dabei so geregelt, daß einerseits die frei werdende Reaktionswärme die Reaktionsmischung gerade am Sieden erhielt, andererseits die Ammoniakentwicklung nicht zu stürmisch wurde. Der Kolbeninhalt verfärbte sich dabei nach Gelb. Das Gemisch wurde noch 4 Stunden bei 45-50° weitergerührt und dann über Nacht stehen gelassen.

Unter Eiskühlung und Umschütteln wurde die Reaktionsmischung am nächsten Tag tropfenweise mit 35 ccm Eisessig versetzt, wobei das entstandene Natriumacetat als breiige Masse ausfiel. Nach 30 Minuten wurden 100 ccm kaltes Wasser zugegeben, die ätherische Schicht abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit je 150 ccm Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit wenig Wasser gewaschen (keinesfalls mit Natriumbicarbonatlösung, da das gebildete Thiophanonderivat darin erheblich löslich ist) und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der rot gefärbte Rückstand an der Ölpumpe fraktioniert. Nach einem geringen Vorlauf ging der 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (IV) in einer Stickstoffatmosphäre als farbloses beständiges Öl bei 72,5-74°/0,2mm über.

Ausbeute: 30 g (69 % d.Th.)

α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V)

1. α -Chlorphenylessigsäurechlorid

In einem 500 ccm Rundkolben wurden 100 g (ca 0,66 Mol) nach Gattermann*) aus der Bisulfitverbindung des Benzaldehyds und Kaliumcyanid über Mandelsäurenitril dargestellte d,l-Mandelsäure und 250 g (ca 1,2 Mol) Phosphorpentachlorid so eingefüllt, daß immer eine Schicht Mandelsäure mit einer Schicht Phosphorpentachlorid abwechselte. (Das Einfüllen muß schnell und unter Umschütteln des Kolbens vor sich gehen, da die Reaktion sofort unter starker Chlorwasserstoff-Entwicklung anläuft und der Kolbeninhalt durch das sich bildende Phosphoroxychlorid zusammenklumpt.) Der Kolben wurde mit einem Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehen und 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Da hierbei nicht das gesamte Phosphorpentachlorid in Reaktion tritt und sich hauptsächlich nur Mandelsäurechlorid bildet, wurde in Abänderung der Vorschrift noch 4-5 Stunden auf dem Ölbad auf 145-150° erhitzt. Die Chlorwasserstoff-Entwicklung war auch dann noch nicht beendet, aber schon sehr schwach geworden.

Bei der wiederholten Destillation über eine kleine Kolonne ging das α -Chlorphenylessigsäurechlorid konstant bei 95°/10mm als ein farbloses, scharf riechendes Öl über. (Vorsicht! Wirkt auf die Haut gebracht stark ätzend!)

Ausbeute: 65,5 g (d.s. 57,8 % d.Th., bezogen auf Mandelsäure)

2. α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V)

In Abänderung der Vorschrift, nach der zunächst das α -Chlorphenylessigsäurechlorid mit Wasser zersetzt und die gebildete α -Chlorphenylessigsäure nach R.Meyer und H.Boner⁹⁾ mit Methanol und Chlorwasserstoff verestert wird, wurde das α -Chlorphenylessigsäurechlorid sofort mit absol. Methanol umgesetzt:

*) L.Gattermann, Praxis d. Org.Chemikers, Berlin 1956

In einem 250 ccm Dreihalskolben mit Rührwerk, Tropftrichter und Rückflußkühler wurden unter Rühren zu 50 ccm absol. Methanol innerhalb einer halben Stunde 63 g (0,33 Mol) α -Chlorphenylessigsäurechlorid getropft. Zu Beginn der Reaktion wurde mit fließendem Wasser gekühlt, dann das Wasserbad rasch auf 50-60° erhitzt. Nachdem das gesamte α -Chlorphenylessigsäurechlorid zugetropft war, wurde die Reaktionsmischung zum Sieden erhitzt und nochmals 50 ccm absol. Methanol zugetropft.

Nach ungefähr zweistündigem Erhitzen unter Rückfluß wurde nach dem Abkühlen der Kolbeninhalt in etwa das gleiche Volumen Wasser gegossen, wobei sich der Ester abschied. Er wurde im Scheidetrichter abgetrennt und durch Ausschütteln mit Wasser von Chlorwasserstoff befreit. Nach dem Trocknen mit Calciumchlorid wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert.

Der α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V) ging bei 125-127°/13mm als farblose, stechend riechende, die Augen stark reizende Flüssigkeit über.

Ausbeute: 58 g (ca 95,3 % d.Th., bezogen auf α -Chlorphenylessigsäurechlorid)

β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (VI)

In 32 ccm eisgekühlter 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,15 Mol Natriummethylat) wurden unter Rühren und Durchleiten von nachgereinigtem Stickstoff 18 g (0,15 Mol) β -Mercaptopropionsäuremethylester (II), gelöst in 20 ccm absol. Methanol, eingetropft. Anschließend wurde noch 15 Minuten unter Rühren bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Die methanolische Lösung des Natriumsalzes des β -Mercaptopropionsäuremethylesters wurde dann mit Eis-Kochsalz-Mischung auf -10° abgekühlt, unter weiterem Rühren 27,7 g (ca 0,15 Mol) α -Chlorphenylessigsäuremethylester (V) zugetropft und mit wenig absol. Methanol nachgespült. Die Reaktion setzte sogleich unter Aus-

scheidung von Natriumchlorid ein. Es wurde noch 2 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur stehen gelassen und anschließend 30 Minuten zum Sieden erhitzt.

Nach dem Absaugen des Natriumchlorids wurde der Hauptteil des Methanols im Wasserstrahlvakuum entfernt, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure schwach angesäuert und in Äther aufgenommen. Die ätherische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Verdampfen der leichter flüchtigen Anteile blieb ein fast farbloses Öl zurück, das sich beim Versuch, es im Hochvakuum zu destillieren, dunkel färbte und zersetzte. Es wurde deshalb als Rohprodukt weiter verarbeitet.

Rohausbeute: 37 g

2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VII)

Ein 1-Liter-Dreihalskolben wurde mit einem Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr, einem mechanischen Rührer und einem Tropftrichter versehen. In den Kolben wurden 300 ccm absol. Äther und 36 ccm (entsprechend 0,276 Mol) einer 30-prozentigen Benzolsuspension von Natriumamid gegeben.

Unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß wurden nun 10 g (ca 0,037 Mol) β -[α' -Phenyl-(carbomethoxymethylmercapto)]-propionsäuremethylester (VI), gelöst in 30 ccm absol. Äther, zugegeben. Die Temperatur des Wasserbades wurde nun langsam auf 60-65° gebracht, wobei eine immer kräftiger werdende Ammoniakentwicklung auftrat. Der Kolbeninhalt verfärbte sich dabei nach Gelb.

Nun wurde das Wasserbad entfernt und weitere 27 g (0,1 Mol) Thioäther, gelöst in 100 ccm absol. Äther, eingetropft. Die Tropfgeschwindigkeit wurde so geregelt, daß die Reaktionswärme den Kolbeninhalt am Sieden erhielt, die Ammoniakentwicklung aber nicht zu heftig wurde, um ein Durchgehen der Reaktion zu vermeiden. Anschließend wurde noch 3 Stunden bei einer Badtemperatur von 50-60° erwärmt.

Das Reaktionsgemisch wurde am nächsten Tag mit Eiswasser gekühlt und unter Rühren vorsichtig 20 ccm Eisessig eingetropft. Das sich bildende Natriumacetat fiel als breiige Masse aus. Erst nach 20 Minuten wurden 150 ccm Wasser zugegeben. Die Ätherschicht wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die Ätherauszüge wurden vereinigt und nur mit Wasser gewaschen. (Keinesfalls mit Natriumbicarbonatlösung waschen, weil das gebildete Thiophanonderivat sich darin löst!) Getrocknet wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat.

Nach dem Abdestillieren des Äthers blieb ein gelbrotes Öl zurück, das eine tiefviolette Eisen(III)-chloridreaktion zeigte und im Hochvakuum unter teilweiser Zersetzung bei $139^{\circ}/0,03\text{mm}$ überging.

Ausbeute: 17,5 g (49,5 % d.Th., bezogen auf β -Mercaptopropionsäuremethylester)

$\text{C}_{12} \text{H}_{12} \text{O}_3 \text{S}$	4,524 mg Substanz
(236,28)	10,137 mg CO_2
	2,093 mg H_2O

Ber.: C 60,99 H 5,12

Gef.: C 61,15 H 5,17

2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester
(2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydro-thiophen) (VIII)

1) 120 ccm absol. Methanol wurden unter Eiskühlung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt (Dauer der Chlorwasserstoffeinleitung ca 3-4 Stunden). Die Lösung wurde über Nacht in den Eisschrank gestellt, am nächsten Tag 20 g (als mehr eingesetzt wurde, sank die Ausbeute beträchtlich) 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester zugegeben, geschüttelt und unter weiterer Eiskühlung 8 Stunden ein langsamer Schwefelwasserstrom (pro sec ungefähr 4-5 Blasen) eingeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht im Eisschrank stehen gelassen. Dann

wurde auf 300 g feinzerstoßenes Eis gegossen, das sich abscheidende Öl im Scheidetrichter abgetrennt, die wäßrige Phase dreimal mit 50 ccm Benzol ausgeschüttelt, das Öl mit den Benzolextrakten vereinigt, einmal mit 50 ccm Wasser und zweimal mit je 30 ccm Wasser gewaschen. Dann wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Benzol unter Stickstoff im Vakuum abgezogen.

Der 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) ging unter Stickstoff als hell-rotviolette, unangenehm riechende Flüssigkeit bei $94-95^{\circ}/0,02 \text{ mm}$ über. Die Farbintensität war etwas von der Destillationstemperatur abhängig. Die Farbe ging nach kurzem Stehen in ein helles Gelb über, trat jedoch beim Erhitzen wieder auf.

Ausbeute: 18,5 g (84,8 % d.Th.)

$C_7 H_{10} S_2 O_2$

(190,28)

4,893 mg Substanz

7,921 mg CO_2

2,346 mg H_2O

Ber.: C 44,18 H 5,30

Gef.: C 44,18 H 5,36

- 2) In Anlehnung an die von R.Mayer und P.Barthel¹²⁾ für Thio-cyclopentanon-(2)-carbonsäure-(1)-äthylester gegebene Vorschrift wurden zu 100 ccm nacheinander mit trockenem Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff gesättigtem absol. Methanol 20 g 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester gegeben und weitere 11 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet. Die gelbe, 12 Stunden im Eisschrank aufbewahrte Lösung wurde dann in Eiswasser gegossen und der gebildete 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester mit Äther extrahiert. Nach Abdestillieren des Äthers wurde der bräunlich-gelbe Rückstand in 60 ccm absol. Methanol aufgelöst, auf 0° abgekühlt und unter kräftigem Rühren mit einer methanolischen Lösung von 20 g Bleiacetat versetzt, worauf das Bleisalz des Mercaptans ausfiel; dieses wurde abgesaugt, mit

Methanol gewaschen, auf Ton getrocknet und dann unter Äther mit eiskalter verdünnter Salzsäure zersetzt.

Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben angegeben.

Ausbeute: 14,2 g (65,2 % d.Th.)

2-Methyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')]-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (IX)

1,9 g (0,01 Mol) 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4, -methylester (2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen) wurden in 30 ccm absol. Methanol gelöst und 0,4 g (0,01 Mol) Ätznatron, gelöst in 3 ccm Wasser, hinzugefügt. Es ist ratsam, jeglichen Überschuß von Natronlauge zu vermeiden, da sich sonst die Lösung rotbraun färbt.

Diese Mercaptidlösung wurde nun zu einer Lösung von 2 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol in 15 ccm absol. Methanol gegeben. Die Reaktion trat sofort unter Erwärmung und Ausscheidung eines Niederschlags ein. Zur Vervollständigung wurde noch 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, dann die heiße Lösung schnell filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte das Sulfid in Form gelber Nadeln beim langsamen Abkühlen aus.

2-Methyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')]-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (IX) wurde nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol in Form hellgelber Nadeln vom Smp 159° erhalten.

Ausbeute: 2,9 g (81,5 % d.Th.)

$C_{13} H_{12} O_6 N_2 S_2$
(356,37)

4,665 mg Substanz
7,505 mg CO_2
1,300 mg H_2O

Ber.: C 43,81 H 3,39

Gef.: C 43,90 H 3,12

Bleisalz des 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylesters (X)

3 g frisch destilliertes 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophen (VIII) wurden in 18 ccm absol. Methanol gelöst und zu einer warmen Lösung von 5 g Blei(II)acetat in Methanol gegeben. Dann wurde zum Sieden erhitzt, um die aufgetretene Trübung zu beseitigen. (Falls die Trübung in der Hitze nicht verschwindet, muß noch etwas Methanol zugegeben werden.)

Beim Abkühlen kristallisierte das Bleimercaptid aus. (Ist bei der Darstellung die Konzentration an Bleiacetat und Mercaptan zu hoch, so kann sich das Mercaptid als Öl abscheiden, das sich beim Kühlen verfestigt.)

Das abgeschiedene Bleimercaptid wurde mehrmals durch Dekantieren mit Methanol und Wasser gewaschen und nach dem Absaugen im Vakuum-Exsikkator getrocknet. Umkristallisieren wurde vermieden, da es zu geringen Zersetzungen führt, was sich an den unscharfen Schmelzpunkten zeigt.

Das Bleisalz des 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophens bildete gelbe Kristalle, die bei 91° unter geringer Zersetzung schmolzen und sich bei höherer Temperatur unter Abscheidung von Bleisulfid vollkommen zersetzten. In n-Butanol war das Bleimercaptid etwas löslich.

$C_{14} H_{18} S_4 O_4 Pb$

(585,73)

223,4 mg Substanz

115,3 mg $PbSO_4$

Ber.: Pb 35,38

Gef.: Pb 35,26

4,166 mg Substanz

4,417 mg CO_2

1,295 mg H_2O

Ber.: C 28,71 H 3,10

Gef.: C 28,94 H 3,47

2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester
(2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydro-thiophen) (XI)

In 120 ccm absol. Methanol wurde zunächst 2 Stunden ein mäßiger Strom von Schwefelwasserstoff eingeleitet und die Lösung dann unter Eiskühlung mit Chlorwasserstoffgas gesättigt (Dauer der Chlorwasserstoffeinleitung ca 4 Stunden). Dann wurden unter Schütteln 17 g (0,07 Mol) 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester zugegeben. Unter guter Eiskühlung wurde nun 8 Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet (ungefähr 4-5 Blasen pro sec). Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht in den Eisschrank gestellt und am nächsten Tag auf 300 g fein zerstoßenes Eis gegossen. Dabei schied sich ein Öl ab, das abgetrennt wurde. Die wäßrige Schicht wurde dreimal mit je 50 ccm Benzol ausgeschüttelt, die Benzolextrakte mit dem Öl vereinigt, dreimal mit wenig Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Lösungsmittels unter Stickstoff im Vakuum blieb ein hellgelbes, unangenehm riechendes Öl zurück, das sich beim Versuch, es zu destillieren, unter Dunkelfärbung zersetzte.

Es wurde deshalb auch diese Stufe als Rohprodukt weiter verarbeitet.

Rohausbeute: 15,1 g

2-Phenyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4-carbomethoxy-
2,5-dihydrothiophen (XII)

Zu einer Lösung von 2,5 g (0,01 Mol) 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI) in 20 ccm absol. Methanol wurden 0,4 g (0,01 Mol) Ätznatron, gelöst in 3 ccm Wasser, gegeben.

Diese Lösung wurde nun unter Schütteln anteilweise zu einer Lösung von 2 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol in 15 ccm absol. Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 1 Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat schied sich das Reaktionsprodukt in Form gelber Kristalle ab. Das 2-Phenyl-3-[2',4'-dinitro-phenyl-(1')] -mercapto-4-carbo=

methoxy-2,5-dihydrothiophen (XII) hatte nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol einen Smp von 189°.

Ausbeute: 3 g (71,7 % d.Th.)

C₁₈ H₁₄ S₂ O₆ N₂

(418,44)

3,983 mg Substanz

7,570 mg CO₂

1,242 mg H₂O

6,917 mg Substanz

0,432 ml N₂

738 Torr/25,0°

Ber.: C 51,66 H 3,37 N 6,70

Gef.: C 51,87 H 3,49 N 6,93

5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XIII)

Zu einer eisgekühlten Natriummethylatlösung, bereitet durch Auflösen von 1,15 g (0,05 Mol) Natrium in 25 ccm absol. Methanol wurden unter Rühren und Durchleiten von Stickstoff 9,5 g (0,05 Mol) 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) langsam zugegeben. Dann wurde 1/2 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die methanolische Lösung des Natriumsalzes des 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophens wurde nun auf -15° abgekühlt und unter kräftigem Rühren 7,7 g (0,05 Mol) ω-Chloracetophenon, gelöst in 35 ccm absol. Methanol, langsam zugetropft (wobei sich Natriumchlorid abschied) und mit wenig Methanol nachgespült. Dann wurde 1 Stunde bei 15° stehen gelassen, schließlich noch 1 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde nach dem Abkühlen von dem ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und unter guter Kühlung und Schütteln zu einer aus 2,9 g (0,13 Mol) Natrium und 63 ccm absol. Methanol bereiteten Natriummethylatlösung gegeben; zunächst wurde unter Kühlung und schließlich bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei sich die Farbe der Reaktionsmischung von gelb über gelbbraun

nach rotbraun vertiefte. Es wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und am nächsten Tag noch $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt.

Unter Eiskühlung wurde dann in 90 ccm 2 n Salzsäure (geringer Überschuß) eingeührt; dabei ist es empfehlenswert, mit einem Glasstab an der Wand des Becherglases zu kratzen, da auf diese Weise das Reaktionsprodukt sofort kristallisiert, während es sonst zunächst ölig anfällt. Die Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol mehrfach umkristallisiert.

5'-Methyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIII) stellte hellgelbe Kristalle vom Smp 100° dar, die mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung eine grünlich-braunrote, beständige Färbung gaben. Es war in kaltem Methanol schlecht, in heißem Methanol gut, in Äther leicht und in Benzol sehr leicht löslich. In Wasser war es unlöslich.

Ausbeute: 12,5 g (90,8 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_{14} H_{12} O_2 S_2$
(276,36)

4,991 mg Substanz
11,132 mg CO_2
1,924 mg H_2O

Ber.: C 60,84 H 4,37
Gef.: C 60,93 H 4,31

5'-Methyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XIV)

12,6 ccm einer 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,58 g Na, d.s. 0,025 Mol) wurden unter Eiskühlung und Schütteln in einer Stickstoffatmosphäre langsam mit 4,8 g (0,025 Mol) 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII), gelöst in 10 ccm absol. Methanol, versetzt. Unter gelegentlichem Schütteln wurde $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nun wurde auf -15° abgekühlt und 2,3 g (0,025 Mol) Monochloraceton, gelöst in 5 ccm absol. Methanol, unter kräftigem Schütteln

langsam zugetropft, wobei sich Natriumchlorid ausschied. Darauf wurde 1 Stunde bei 15° stehen gelassen, dann 1/4 Stunde auf 50° erhitzt.

Nach dem Abkühlen wurde von dem ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser zu 31,5 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 1,45 g Natrium, d.s. 0,063 Mol) gegeben. Nun wurde unter gelegentlichem Umschütteln zunächst 2 Stunden unter Eiskühlung und dann noch 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei die Farbe der Reaktionsmischung weinrot wurde. Da die Farbe sich keinesfalls weiter vertiefen darf (was beim Stehen über Nacht oder beim Erwärmen sehr schnell eintritt), mußte die Reaktionsmischung sofort weiter verarbeitet werden.

Sie wurde dazu unter Eiskühlung und Rühren in 48 ccm 2 n Salzsäure gegossen. Durch Reiben der Wand des Reaktionsgefäßes mit einem Glasstab verhindert man die Ausscheidung des Reaktionsproduktes als Öl und erreicht, daß dieses sofort kristallin anfällt. Die hellbraun gefärbten Kristalle wurden abgesaugt und zur Reinigung mehrfach aus Methanol umkristallisiert.

5'-Methyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiophenothiophen (XIV) kristallisierte aus Methanol in leicht rosa schimmernden Kristallblättchen, die bei 67° schmolzen und mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine tiefbraunrote beständige Färbung ergaben. Die Substanz war in Wasser nicht, in kaltem Methanol schlecht, in heißem Methanol gut, in Äther leicht und in Benzol sehr leicht löslich.

Ausbeute: 3,4 g (63 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-thio-
phanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_9 H_{10} O_2 S_2$	4,693 mg Substanz	8,732 mg CO_2
(214,29)	4,526 mg Substanz	1,962 mg H_2O

Ber.: C 55,44 H 4,70

Gef.: C 50,78 H 4,85

5'-Methyl-4-hydroxy-5-cyano-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XV)

Von einer 2 n Natriummethylatlösung wurden 12,6 ccm (entsprechend 0,58 g Natrium, d.s. 0,025 Mol) unter Eiskühlung und Rühren in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit einer Lösung von 4,8 g (d.s. 0,025 Mol) 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII) in 10 ccm absol. Methanol versetzt. Unter Rühren wurde $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nachdem mit Eis-Kochsalzmischung auf -15° abgekühlt worden war, wurden unter Rühren 1,9 g (0,025 Mol) Monochloracetonitril, gelöst in 5 ccm absol. Methanol, langsam zugetropft. Gleich zu Beginn der Reaktion setzte Trübung und dann die Abscheidung von Natriumchlorid ein. Es wurde dann 1 Stunde bei Raumtemperatur belassen und darauf noch 1 Stunde zum Sieden erhitzt.

Vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wurde abfiltriert, mit wenig absol. Methanol nachgewaschen und unter Rühren und guter Kühlung zu 31,5 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 1,45 g Natrium, d.s. 0,063 Mol) gegeben. Zunächst wurde weiter mit Eis gekühlt; da die Reaktionsmischung sich aber nur hellgelb färbte, wurde unter gelegentlichem Umschütteln bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Stehen über Nacht wurde am nächsten Tag noch $\frac{1}{4}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt; auch hierbei vertiefte sich die Farbe nur nach orangegelb.

Die Reaktionsmischung wurde unter Eiskühlung und Rühren in 48 ccm 2 n Salzsäure gegossen. Die Wand des Becherglases wurde wieder mit einem Glasstab gerieben, um das Reaktionsprodukt kristallin zu erhalten und seine Ausscheidung als Öl zu verhindern. Nach dem Absaugen und Trocknen wurde mehrere Male aus absol. Methanol umkristallisiert.

5'-Methyl-4-hydroxy-5-cyano-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XV) kristallisierte in farblosen, sehr beständigen, langen Kristallnadeln, die sich bei 170° zersetzten und mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine grüne Färbung ergaben.

Es löste sich nicht in Wasser, in kaltem Methanol schlecht, in heißem gut. In Äther löste es sich leicht und in Benzol sehr leicht.

Ausbeute: 4,1 g (81,2 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_8 H_7 S_2 O N$

(197,26)

4,712 mg Substanz

8,444 mg CO_2

1,595 mg H_2O

6,184 mg Substanz

0,3783 ccm N_2

743 Torr/22,0°

Ber.: C 48,71 H 3,58 N 7,10

Gef.: C 48,91 H 3,78 N 6,92

Bis-[5'-methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen-(5)]-keton (XVI)

(Das s-Dichloraceton wurde nach der in Org.Synth.Coll.Vol.I S.205/287 gegebenen Vorschrift aus Glycerin über das Glycerin- α,γ -dichlorhydrin durch Oxydation mit Bichromat-Schwefelsäure gewonnen.)

Unter Rühren und Eiskühlung wurden 3,8 g (0,02 Mol) 2-Methyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII), gelöst in 5 ccm absol. Methanol, unter Stickstoff langsam zu 10 ccm einer 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,46 g Natrium, d.s. 0,02 Mol) gegeben.

Die Lösung wurde $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann mit Eis-Kochsalzmischung gekühlt und unter Rühren eine Lösung von 1,3 g (0,01 Mol) s-Dichloraceton in 5 ccm absol. Methanol zugetropft. Die Ausscheidung des Natriumchlorids war anfangs verzögert. Da sich die zunächst hellgelbe Farbe der Reaktionsmischung gleichzeitig mit der NaCl-Abscheidung sehr schnell nach rotorange vertiefte, wurde nicht erhitzt, sondern

nur $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen, vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und anschließend unter Eiskühlung in 50 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 2,3 g Na, d.s. 0,1 Mol) eingerührt.

Da die Farbe der Reaktionsmischung sich hierbei in verhältnismäßig kurzer Zeit nach rotbraun vertiefte, wurde auch hier Wärmeeinwirkung vermieden und nach einstündiger Kühlung mit Eis nur noch $\frac{1}{2}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Unter Eiskühlung wurde die Reaktionsmischung dann in 68 ccm 2 n Salzsäure gegossen; trotz Reibens mit einem Glasstab konnte das Produkt nicht kristallin, sondern nur als rotgelbes Öl erhalten werden. Dieses wurde in einem Scheidetrichter abgetrennt und in wenig heißem Methanol aufgelöst. Beim Abkühlen fiel es wieder ölig an. Erst beim zweiten Versuch wurde es beim langsamen Abkühlen kristallin erhalten. Es wurde aus Methanol umkristallisiert.

Bis-[5'-methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiophenothiophen-(5)]-keton (XVI) bildete hellgelbe Kristallblättchen, die sich bei 169° zersetzten, in heißem Methanol gut, in Äther leicht und in Benzol sehr leicht lösten. In Wasser waren sie unlöslich. Mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung gaben sie eine grünbraune Färbung.

Ausbeute: 1,5 g (40,6 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_{15} H_{14} O_3 S_4$
(370,5)

4,205 mg Substanz
7,428 mg CO_2
1,429 mg H_2O

Ber.: C 48,62 H 3,81

Gef.: C 48,21 H 3,80

5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XVII)

Aus 1,15 g (0,05 Mol) Natrium und 25 ccm absol. Methanol wurde eine 2 n Natriummethylatlösung bereitet und unter Eiskühlung, Rühren und Durchleiten von Stickstoff 9,5 g (0,05 Mol) 2-Methylthio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (VIII), gelöst in 20 ccm absol. Methanol, langsam zugegeben. Unter weiterem Rühren wurde dann $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Darauf wurde die methanolische Lösung des Natriumsalzes des 2-Methyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophens auf -15° abgekühlt und unter stetigem Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 5,4 g (0,05 Mol) Monochloressigsäuremethylester, gelöst in 10 ccm absol. Methanol, versetzt. Nach Zugabe der ersten Tropfen setzte bereits die Ausscheidung von Natriumchlorid ein und die Lösung färbte sich hellgelb. Nach Beendigung der Zugabe wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen und darauf noch 1 Stunde unter Rückfluß erwärmt, wobei sich die Gelbfärbung der Lösung etwas vertiefte.

Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung von dem ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und mit wenig absol. Methanol nachgewaschen. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Eiswasser gekühlt und unter Schütteln zu einer gekühlten Natriummethylatlösung gegeben, die aus 2,9 g (0,13 Mol) Natrium und 63 ccm absol. Methanol bereitet worden war.

Da sich die Farbe der Lösung auch bei Raumtemperatur nur sehr langsam vertiefte, wurde über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wurde noch $\frac{1}{2}$ Stunde unter Rückfluß erwärmt und dann die dunkelgelbe Lösung unter Eiskühlung in 90 ccm 2 n Salzsäure eingetragen. Da das Produkt dazu neigt, ölig anzufallen, wurde mit einem Glasstab an der Wand des Reaktionsgefäßes gerieben, wodurch sofort eine kristalline Abscheidung erreicht wurde. Es wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XVII) bildete farblose Kristallnadeln vom

Smp 95°. Mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung gab es eine beständige, tiefdunkelgrüne Färbung. In Wasser war es unlöslich, in kaltem Methanol schlecht, in heißem Methanol gut, in Äther leicht und in Benzol sehr leicht löslich.

Es stimmte in allen Eigenschaften mit der von H. Fießelmann und R. Rippel¹⁷⁾ auf anderem Wege erhaltenen Verbindung überein.

Ausbeute: 10,3 g (89,5 % d.Th., bezogen auf 2-Methyl-thio-
thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_9 H_{10} O_3 S_2$	4,586 mg Substanz
(230,29)	7,895 mg CO_2
	1,806 mg H_2O

Ber.: C 46,94 H 4,38

Gef.: C 46,99 H 4,41

5'-Phenyl-4-hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-
thiophen (XVIII)

Unter Eiskühlung, Schütteln und Durchleiten von Stickstoff wurden zu 9,9 ccm einer 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,46 g Natrium, d.s. 0,02 Mol) anteilweise 5 g (0,02 Mol) 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI), gelöst in 15 ccm absol. Methanol, gegeben, wobei sich die Lösung tiefbraun färbte. Darauf wurde unter gelegentlichem Schütteln 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen gelassen. Zu dieser Lösung des Natriumsalzes des 2-Phenyl-3-mercapto-4-carbomethoxy-2,5-dihydrothiophens wurden nun unter Eiskühlung und Schütteln 3,1 g (0,02 Mol) ω -Chloraceto-phenon in 15 ccm absol. Methanol im Verlauf von 15 Minuten zuge-
tropft. Der Eintritt der Reaktion war verzögert, er erfolgte erst bei gelindem Erwärmen auf dem Wasserbad, erkennbar an der Abschei-
dung von Natriumchlorid. Gleichzeitig konnte eine Aufhellung der Farbe der Reaktionsmischung beobachtet werden. Um die Reaktion zu vervollständigen, wurde noch 15 Minuten auf dem Wasserbad er-
wärmt.

Darauf wurde die nunmehr gelbbraun gefärbte Lösung mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und unter kräftigen Schütteln mit 24,8 ccm einer ebenfalls gekühlten 2 n Natriummethylatlösung versetzt. Trotz der sorgfältigen Kühlung verfärbte sich das Reaktionsgemisch sofort nach tiefrotbraun; es wurde noch 15 Minuten in der Kältemischung belassen und anschließend unter fortwährender Kühlung tropfenweise mit 39 ccm 2 n Salzsäure (geringer Überschuß) versetzt. Trotz Kratzen der Gefäßwand mit einem Glasstab schied sich das Reaktionsprodukt als Öl ab. Es wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht dreimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge mit dem Öl vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Äthers im Wasserstrahlvakuum blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das in heißem Methanol gelöst und in eine Kristallisierschale gegossen wurde, wo es, mit 5 ccm Essigester versetzt, nach 2 Stunden auszukristallisieren begann. Die einzelnen Fraktionen wurden gesammelt und aus absol. Methanol mehrmals umkristallisiert.

Das 5'-Phenyl-4-Hydroxy-5-benzoyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydrothiopheno-thiophen (XVIII) bildete hellgelbe Kristalle vom Smp 131 und wurde durch methanolische Eisen(III)-chloridlösung beständig dunkelgrünbraun gefärbt.

In Wasser ist die Substanz unlöslich, während sie sich in Äther gut und in Benzol sehr gut löst. Aus Methanol läßt sie sich leicht umkristallisieren.

Ausbeute: 3,4 g (42,0 % d.Th., bezogen auf 2-Phenyl-thiophanon-(3-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_{19}H_{14}S_2O_2$
(338,42)

4,163 mg Substanz
10,324 mg CO_2
1,626 mg H_2O

Ber.: C 67,43 H 4,17
Gef.: C 67,68 H 4,37

5'-Phenyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thio=
pheno-thiophen (XIX)

In einer Stickstoffatmosphäre wurden unter Schütteln und guter Kühlung 8ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,37 g Na, d.s. 0,016 Mol) langsam mit 4 g (0,016 Mol) 2-Phenyl-thio-thio=phanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI), gelöst in 20 ccm absol. Methanol, versetzt. Dann wurde noch $\frac{1}{4}$ Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nun wurde auf -15° gekühlt und unter Schütteln im Verlauf von 20 Minuten mit 1,5 g (0,016 Mol) Monochloraceton, gelöst in 5 ccm absol. Methanol, tropfenweise versetzt, wobei sofort eine Ausscheidung von Natriumchlorid zu beobachten war, die sich beim Stehen der Reaktionsmischung bei Zimmertemperatur und anschließen dem kurzen Erwärmen auf $50-60^{\circ}$ vervollständigte.

Nach dem Abfiltrieren vom ausgeschiedenen Natriumchlorid wurde unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung und Schütteln mit 20 ccm 2 n Natriummethylatlösung versetzt und noch 1 Stunde im Kältebad belassen. Die Farbe der Reaktionsmischung ging dabei von gelbbraun in rotbraun über. (Eine weitere Farbvertiefung muß auf jeden Fall vermieden werden; es ist dann sofort aufzuarbeiten.)

Unter weiterer Kühlung wurde dann mit 31 ccm 2 n Salzsäure versetzt, wobei das Reaktionsprodukt zunächst nur ölig zu erhalten war. Das Öl wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht zweimal mit je 50 ccm Äther ausgeschüttelt, die Ätherauszüge mit dem Öl vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das nach dem Abziehen des Äthers zurückbleibende Öl wurde in heißem Methanol gelöst und in einer Kristallisierschale mit einigen Tropfen Methylenchlorid versetzt, worauf sich nach einiger Zeit gelbe Kristalle abschieden, die aus absol. Methanol umkristallisiert wurden.

Das 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-acetyl-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thio=pheno-thiophen (XIX) bildete rosastichige Kristallblättchen, die bei 121° schmolzen und mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung eine beständige grünlich-braune Färbung gaben.

In Benzol, Äther und heißem Methanol war die Substanz leicht löslich, während sie sich in kaltem Methanol nur wenig und in Wasser überhaupt nicht löste.

Ausbeute: 1,7 g (32,2 % d.Th., bezogen auf 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

C₁₄ H₁₂ S₂ O₂

(276,36)

4,872 mg Substanz

10,888 mg CO₂

1,913 mg H₂O

Ber.: C 60,84 H 4,38

Gef.: C 60,99 H 4,39

5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX)

Zu 16 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,74 g Na, d.s. 0,032 Mol) wurden unter Rühren und Eiskühlung unter Stickstoff 8 g (0,032 Mol) 2-Phenyl-thio-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester (XI), gelöst in 40 ccm absol. Methanol, gegeben. Anschließend wurde noch 1/2 Stunde unter Rühren bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf -5° wurde unter Rühren eine Lösung von 3,5 g (0,032 Mol) Monochloressigsäuremethylester in 8 ccm absol. Methanol innerhalb 15 Minuten zugetropft. Die Natriumchloridausscheidung erfolgte aber erst bei Raumtemperatur. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde noch 10 Minuten auf 60° erwärmt, wobei sich die Lösung hellbraun färbte.

Nach dem Abkühlen wurde das ausgeschiedene Natriumchlorid abfiltriert, das Reaktionsgemisch mit Eis-Kochsalz-Gemisch gekühlt und unter Schütteln zu 40 ccm gekühlter 2 n Natriummethylatlösung (0,8 Mol) gegeben. Da sich die hellbraune Farbe der Lösung dabei nicht wesentlich vertiefte, wurde über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, am nächsten Tag 5 Minuten auf 40° erwärmt, gekühlt und unter Rühren mit 57 ccm eiskalter 2 n Salzsäure versetzt.

Das Reaktionsprodukt schied sich dabei als hellgelbes Öl ab. Es wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht dreimal mit je 50 ccm Äther extrahiert, die Ätherauszüge mit dem Öl vereinigt und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das nach Entfernung des Äthers zurückbleibende gelbliche Öl wurde mit 10 ccm Methanol versetzt und auf 50° erwärmt. Beim Abkühlen schied sich das 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX) kristallin aus.

Nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol fiel es in Form langer farbloser Nadeln vom Smp 150° an, die mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung eine dunkelgrüne, beständige Färbung zeigten. Die Substanz war in Wasser unlöslich, aber in heißem Methanol, Äther und besonders in Benzol leicht löslich.

Ausbeute: 5,3 g (47,5 % d.Th., bezogen auf 2-Phenyl-thiophanon-(3)-carbonsäure-(4)-methylester)

$C_{14} H_{12} S_2 O_3$	4,993 mg Substanz
(292,36)	10,505 mg CO_2
	1,885 mg H_2O

Ber.: C 57,51 H4,14

Gef.: C 57,42 H4,22

5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen
(XXI)

6,9 g (0,03 Mol) 5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XVII) wurden mit überschüssiger 2 n Natronlauge 30 Minuten unter Rückfluß auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Die Substanz löste sich nach und nach auf. Die Verseifung ist beendet, wenn beim Abkühlen kein Niederschlag mehr auftritt. Nun wurde vorsichtig mit 2 n Salzsäure neutralisiert und schwach angesäuert (wobei ein flockiger farbloser Niederschlag auftrat) und unter Rückfluß 1/2 Stunde zum Sieden erhitzt, wobei CO_2 abgespalten wurde. Bei der Decarboxylierung muß unter Rückfluß gearbeitet werden, da das entstehende 5'-Methyl-4-hydroxy-

[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen mit Wasserdampf etwas flüchtig ist, wodurch die Ausbeute verringert würde. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung über Nacht in den Eisschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden am nächsten Morgen abgesaugt, mit wenig Eiswasser gewaschen und aus Wasser umkristallisiert.

5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI) stellte farblose Kristallblättchen dar, die bei 61° schmolzen, sich in kaltem Wasser nur schwer lösten, während sie in heißem Wasser, Methanol und anderen gebräuchlichen Lösungsmitteln leicht löslich waren. Mit Wasserdampf war die Substanz flüchtig. Durch Oxydationsmittel wie Eisen(III)chlorid und Kaliumferricyanid wurde sie in alkalischer Lösung oxydiert.

Ausbeute: 3,7 g (70,8 % d.Th., bezogen auf 5'-Methyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen)

$C_7 H_8 O S_2$	4,682 mg Substanz
(172,25)	8,388 mg CO_2
	1,954 mg H_2O

Ber.: C 48,81 H 4,68

Gef.: C 48,89 H 4,67

Bis-[5'-methyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXII)

1) 3,5 g (0,02 Mol) 5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI) wurden in 50 ccm 1 n Natronlauge gelöst, mit überschüssiger wäßriger Eisen(III)chloridlösung versetzt und 5 Minuten stehen gelassen. Dann wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und auf 80° erhitzt. Sobald sich die Lösung rot färbte, wurde abgekühlt, wobei sich der rote Niederschlag zusammenballte. Nach dem Absaugen wurde mit Methanol und Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,8 g (81 % d.Th., bezogen auf 5'-Methyl-4-hydroxy-
[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen)

2) 3,5 g (0,02 Mol) 5'-Methyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXI) wurden wieder in 50 ccm 1 n Natronlauge gelöst, mit einem Überschuß an wäßriger Ferricyankaliumlösung versetzt und auf 80° erwärmt. Der Farbstoff schied sich dabei in feinkristalliner schwer filtrierbarer Form aus. Nach dem Absaugen durch einen G-4 Glasfrittentiegel wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol umkristallisiert.

Ausbeute: 2,4 g (69,4 % d.Th.)

Bis-[5'-methyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXII) bildete braunrote Kristalle, die oberhalb 330° schmolzen und von den gebräuchlichen Lösungsmitteln nur sehr schwer aufgenommen wurden. Die Substanz war z.B. in Wasser unlöslich, in Methanol etwas löslich, erkennbar an der schwachen Rotfärbung des Lösungsmittels, während sie sich in Chloroform unter Rotfärbung des Lösungsmittels besser löste. In hochsiedenden Lösungsmitteln, z.B. Nitrobenzol, war sie in der Kälte sehr schwer, in der Hitze mit braunroter Farbe besser löslich. In konz. Schwefelsäure war sie mit weinroter Farbe löslich.

C₁₄ H₁₂ O₂ S₄

(340,47)

3,944 mg Substanz

7,094 mg CO₂

1,355 mg H₂O

Ber.: C 49,38 H 3,56

Gef.: C 49,09 H 3,81

5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen

(XXIII)

3 g (0,01 Mol) 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XX) wurden mit überschüssiger 2 n Natronlauge 3 Stunden unter Rückfluß erwärmt, wobei sich die Substanz auflöste und die Lösung tiefgrün färbte. Nach dem Erkalten wurde mit 2 n Salzsäure angesäuert, wobei sich die Farbe der Lösung

aufhellte und farblose Flocken ausfielen. Zur CO_2 -Abspaltung wurde 15 Minuten zum Sieden erhitzt und dann in den Eisschrank gestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle wurden abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert.

Das 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII) bildet farblose, bei 58° schmelzende Kristalle, die sich an der Luft sehr leicht oberflächlich rot färben und in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln leicht löslich sind. Oxydationsmittel wie Eisen(III)-chlorid und Kaliumferricyanid vermögen die Substanz fast quantitativ zu oxydieren.

Ausbeute: 1,6 g (66,7 % d.Th., bezogen auf 5'-Phenyl-4-hydroxy-5-carbomethoxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen)

$\text{C}_{12} \text{H}_{10} \text{S}_2 \text{O}$
(234,33)

4,041 mg Substanz
9,130 mg CO_2
1,623 mg H_2O

Ber.: C 61,50 H 4,30

Gef.: C 61,66 H 4,49

Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXIV)

1,6 g (0,0068 Mol) 5'-Phenyl-4-hydroxy-[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen (XXIII) wurden mit 30 ccm 1 n Natronlauge und überschüssiger wäßriger Eisen(III)-chloridlösung 10 Minuten stehen gelassen. Nach dem Ansäuern mit verdünnter Salzsäure wurde auf $80-100^\circ$ erhitzt, wobei sich die Lösung sehr schnell rot färbte. Beim Abkühlen ballte sich der Farbstoff zu roten Flocken zusammen, die nach dem Absaugen mit Wasser und wenig Methanol gewaschen wurden.

Nach dem Umkristallisieren aus Toluol bildete der Bis-[5'-phenyl-2',5'-dihydro-[3',4':3,2]-thiopheno-thiophen-(5)]-indigo (XXIV) rotviolette Kristalle, die oberhalb 330° schmolzen und außer in

Chloroform, Methylenchlorid (mit roter Farbe), heißem Nitrobenzol und heißem Toluol (mit rotbrauner Farbe) in den üblichen organischen Lösungsmitteln nur sehr schlecht löslich waren.

Ausbeute: 1,2 g (75,6 % d.Th., bezogen auf 5'-Phenyl-4-hydroxy-
[3',4':3,2]-2',5'-dihydro-thiopheno-thiophen)

C₂₄ H₁₆ S₄ O₂

(464,63)

4,634 mg Substanz

10,569 mg CO₂

1,517 mg H₂O

4,377 mg Substanz

3,614 mg SO₄

Ber.: C 62,04 H 3,47 S 27,61

Gef.: C 62,24 H 3,66 S 27,56

Acetylcyclohexanon (XXV)

(abgeändert nach der Vorschrift von S.Hünig, E.Benzing und E.Lücke für 2-Propionyl-cyclohexanon²¹⁾)

1. 1-Morpholino-cyclohexen-(1)

In einem 1-Liter-Rundkolben, der mit Wasserabscheider und Rückflußkühler versehen war, wurde ein Gemisch von 90 g (1,02 Mol) Morpholin, 98,1 g (1 Mol) Cyclohexanon, 150 ccm Benzol und einer Spatelspitze p-Toluolsulfonsäure zum Sieden erhitzt. Die allmählich einsetzende Wasserabscheidung war nach 8-12 Stunden beendet. Das Benzol wurde über eine Kolonne abdestilliert. Der gelbbraun gefärbte Rückstand wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach einem mengenmäßig geringen Vorlauf ging das 1-Morpholino-cyclohexen-(1) als farblose Flüssigkeit bei 118-121°/10mm über.

Ausbeute: 140 g (83,8 % d.Th.)

2. 2-Acetyl-cyclohexanon-(1) (XXV)

In einem 2-Liter-Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Tropftrichter versehen war, wurden 50 g (0,3 Mol)

1-Morpholino-cyclohexen-(1) und 36,2 g (0,36 Mol) frisch über Natrium destilliertes Triäthylamin in 300 ccm trockenem Chloroform gelöst. Innerhalb 45 Minuten wurden nun bei einer Badtemperatur von 35° unter kräftigem Rühren 26 g (0,33 Mol) Acetylchlorid, gelöst in 100 ccm trockenem Äther, zugetropft.

Anschließend wurde noch 2 Stunden auf 40° erwärmt und dann bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen.

Die gelbrote Lösung wurde mit 150 ccm 20-prozentiger Salzsäure versetzt und unter Rühren 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Chloroformschicht wurde nach dem Erkalten abgetrennt und 8 bis 10mal mit Wasser gewaschen, um die gelösten Hydrochloride des Morpholins und des Triäthylamins zu entfernen. Das Chloroform wurde abdestilliert und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Acetylcyclohexanon wurde zweimal über eine Vigreux-Kolonne destilliert und ging konstant bei $110^{\circ}/_{18\text{mm}}$ als farblose Flüssigkeit von durchdringend stechendem Geruch über.

Ausbeute: 28,1 g (67 % d.Th.)

2-Acetylcyclohexanon-(1) (XXV) aus Cyclohexanon und Essigsäureanhydrid mit Bortrifluorid²²⁾

Ein Gemisch von 24,5 g (0,25 Mol) Cyclohexanon und 51 g (0,5 Mol) Essigsäureanhydrid wurde mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und aus einer Bombe Bortrifluorid bis zur Sättigung eingeleitet. (Es wurden 57 g aufgenommen). Es bildete sich ein dunkelbraunes Öl, das in eine Auflösung von 136 g kristallisiertem Natriumacetat in 200 ccm Wasser eingetragen wurde. Das Acetylcyclohexanon wurde durch Wasserdampfdestillation aus dem Gemisch gewonnen. (Es wurde bis zum Verschwinden der violetten Eisen(III)-chloridreaktion destilliert).

Das Acetylcyclohexanon ging bei $98-101^{\circ}/_{11\text{mm}}$ über.

Ausbeute: 10,5 g (30 % d.Th.)

Behandlung von 2-Acetylcyclohexanon-(1) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff in absolutem Methanol

In 150 ccm absol. Methanol wurde unter Eiskühlung gasförmiger Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet (Dauer ca 4-5 Stunden). Die Lösung wurde über Nacht in den Eisschrank gestellt, am nächsten Tag unter Schütteln 20 g (0,143 Mol) 2-Acetylcyclohexanon-(1) zugegeben, wieder mit Eis gekühlt und 8 Stunden lang Schwefelwasserstoff eingeleitet (ca 4-5 Blasen pro sec). Während des Einleitens schied sich ein fester, hellgelb gefärbter Körper aus. Die Reaktionsmischung wurde wieder über Nacht im Eisschrank stehen gelassen und dann auf Eiswasser gegossen. Nach einstündigem Stehen wurde der ausgeschiedene feste Körper abgesaugt, mit Wasser und wenig Methanol gewaschen und aus Essigester umkristallisiert. Die Substanz (XXVI) bildet farblose, rautenförmige Kristalle vom Smp 219°. Sie löst sich in Benzol, Chloroform, Methylenchlorid und heißem Essigester leicht, aber nur wenig in kaltem Essigester, Methanol, Aceton und Diäthyläther. In Wasser ist sie unlöslich.

Ausbeute: 19,5 g (79,3 % d.Th., bezogen auf Acetylcyclohexanon)

C₁₆ H₂₄ S₄

(344,62)

4,657 mg Substanz

9,556 mg CO₂

2,948 mg H₂O

4,423 mg Substanz

4,913 mg SO₄

Ber.: C 55,76 H 7,02 S 37,22

Gef.: C 56,00 H 7,08 S 37,08

4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII)

1. β-(S-Carbomethoxymethyl)-äthyl-methyl-ke-ton (XXVII)

In einem 500 ccm Dreihalskolben, der mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Tropftrichter versehen war, wurden unter kräftigem Rühren 53 g (0,5 Mol) frisch destillierter Thioglykolsäuremethyl-

ester, 200 ccm absol. Methanol und 3 ccm Piperidin tropfenweise mit 35 g (0,5 Mol) über Calciumchlorid getrocknetem und frisch destilliertem Methylvinylketon versetzt. Die Zugabegeschwindigkeit wurde so geregelt, daß die sofort unter Aufbrausen einsetzende Reaktion nicht zu heftig wurde, die frei werdende Reaktionswärme jedoch die Reaktionsmischung gerade am Sieden erhielt. Das Reaktionsgemisch wurde nach beendigter Reaktion noch zwei Stunden am siedenden Wasserbad erwärmt.

Nach dem Abkühlen wurde mit Diisopropyläther aufgenommen, das Piperidin mit verdünnter Salzsäure herausgewaschen, dann die ätherische Schicht mit Wasser, einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, nochmals mit Wasser gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Der nach dem Abziehen des Äthers und der nicht umgesetzten Ausgangsstoffe zurückbleibende Thioäther wurde ohne Reinigung weiterverarbeitet, da er bei der Destillation erfahrungsgemäß zum Teil wieder in seine Ausgangskomponenten zerlegt wird.

Rohausbeute: 79 g

2. 4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben, der mit mechanischem Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler mit aufgesetztem Calciumchloridrohr versehen war, wurden 400 ccm absol. Äther und 65 ccm (entsprechend 0,5 Mol) einer 30-prozentigen Benzolsuspension von Natriumamid gegeben. Darauf wurden unter kräftigem Rühren 44 g (0,25 Mol) β -(S-Carbomethoxymethyl)-äthyl-methyl-keton (XXVII) eingetropt. Es setzte sofort Ammoniakentwicklung ein, die frei werdende Reaktionswärme brachte den Äther zum Sieden und der Kolbeninhalt färbte sich gelb. Die Zugabe des Thioäthers wurde so geregelt, daß der Äther einerseits lebhaft siedete, die Reaktion aber andererseits nicht durchging. Es mußte zeitweilig mit Eis gekühlt werden. Die Reaktionsmischung wurde nach beendigter Reaktion noch 3-4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Dabei

muß eventuell mit Eis gekühlt werden, falls sich der ockergelbe Kolbeninhalt nach braun zu verfärben beginnt, da sonst beim Aufarbeiten ein beträchtlicher Teil des Produktes als Harz anfällt, wodurch die Ausbeute wesentlich sinkt. (Es muß auf jeden Fall noch am gleichen Tag aufgearbeitet werden!)

Das Reaktionsgemisch wurde dann unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 36 ccm Eisessig versetzt. Dabei fiel das sich bildende Natriumacetat als breiige Masse aus. Nun wurde weitergerührt und erst nach 45 Minuten vorsichtig mit 200 ccm Eiswasser versetzt. Nach dem Abtrennen der ätherischen Schicht wurde die wäßrige Schicht mit Natriumchlorid gesättigt und dreimal mit je 100 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden mit Wasser gewaschen und dann mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Das nach dem Abziehen des Äthers zurückbleibende rote Öl ging nach einem Vorlauf von 3,6 g (Kp_{12} 42-43°) bei 126°/12mm als fast farblose Flüssigkeit über.

4-Acetylthiophanon-(3) (XXVIII) färbt sich beim Aufbewahren mit der Zeit rot. Mit methanolischer Eisen(III)chloridlösung gibt es eine tiefrotviolette Färbung.

Ausbeute: 22,5 g (56 % d.Th., bezogen auf Methylvinylketon)

$C_6 H_8 O_2 S$

(144,19)

4,421 mg Substanz

8,065 mg CO_2

2,244 mg H_2O

Ber.: C 49,98 H 5,59

Gef.: C 49,79 H 5,68

Behandlung von 4-Acetylthiophanon-(3) mit Chlorwasserstoff und Schwefelwasserstoff

120 ccm absol. Methanol wurden unter Eiskühlung mit gasförmigem Chlorwasserstoff gesättigt. Unter Schütteln wurden nun 20 g (0,139 Mol) 4-Acetylthiophanon zugegeben und unter guter Kühlung

mit Eis sofort mit der Einleitung von Schwefelwasserstoff begonnen (ca 4-5^o Blasen pro sec). Diese wurde ungefähr 7 Stunden fortgesetzt, wobei sich der Kolbeninhalt tiefrot färbte. Über Nacht wurde in den Eisschrank gestellt und am nächsten Tag unter kräftigem Schütteln auf 500 g fein zerstoßenes Eis gegossen, wobei sich ein rotbrauner fester Körper abschied. Dieser wurde nach einstündigem Stehen abgesaugt und mit Wasser und Methanol gewaschen.

Nach mehrmaligem Auflösen in heißem Essigester und Wiederausfällen nach dem Erkalten durch Zugabe von Methanol wurde die Substanz (XXIX) in Form hellgelber Kriställchen vom Zp 187^o erhalten, die sich in Benzol, Methylenchlorid, Chloroform und Essigester gut lösten, aber in Aceton, Äther, Methanol, Äthanol und Wasser unlöslich waren.

Ausbeute: 19 g (77,5 % d.Th., bezogen auf 4-Acetylthiophanon-(3))

C₁₂ H₁₆ S₆

(352,64)

4,389 mg Substanz

6,559 mg CO₂

1,843 mg H₂O

Ber.: C 40,87 H 4,57

Gef.: C 40,78 H 4,69

β-(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester (XXXI)

In einem 1-Liter-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Thermometer wurde unter Rühren ein Gemisch von 47,4 g (0,55 Mol) Acrylsäuremethylester und 38,1 g (0,5 Mol) Thioessigsäure mit zwei Spatelspitzen Hydrochinon versetzt. Da die Reaktion sehr schnell unter starker positiver Wärmetönung einsetzte, mußte mit Eiswasser gekühlt werden. Die Temperatur des Reaktionsgemisches soll 110^o nicht überschreiten. Als nach ungefähr 45 Minuten die Reaktionstemperatur allmählich sank, wurden zwei weitere Spatelspitzen Hydrochinon zugegeben und die Reaktionsmischung unter Rühren drei Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt.

Nach dem Erkalten wurden die nicht umgesetzten Ausgangsprodukte (Thioessigsäure, vor allem aber der im Überschuß angewandte Acrylsäuremethylester) im Wasserstrahlvakuum bei ungefähr 70° aus dem Reaktionsgemisch entfernt.

Dieses wurde anteilweise unter Rühren mit 250 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,5 Mol Natriummethylat) versetzt, wobei durch Kühlung mit Eiswasser ein Anstieg der Temperatur über 20° vermieden wurde. Während der Reaktion konnte die Bildung von Essigsäuremethylester an dem charakteristischen Geruch erkannt werden.

Es wurde über Nacht stehen gelassen. (Aus dieser Reaktionsmischung, die das Natriumsalz des β -Mercaptopropionsäuremethylesters enthält, läßt sich, wie auf S.82 beschrieben, der reine β -Mercaptopropionsäuremethylester gewinnen.)

Zunächst wurde die Rohmischung mit Eiswasser gekühlt und unter Rühren im Laufe von 45 Minuten eine Lösung von 77,3 g (0,5 Mol) ω -Chloracetophenon in 385 ccm absol. Methanol eingetropft. Der Eintritt der Reaktion war verzögert. Erst bei Zimmertemperatur setzte eine Abscheidung von Natriumchlorid ein. Gleichzeitig färbte sich die Reaktionsmischung dunkelgelb.

Es wurde noch 2 Stunden unter Rühren bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann vom ausgeschiedenen Natriumchlorid abfiltriert und im Wasserstrahlvakuum bei 30° Essigester und Methanol weitgehend abdestilliert.

Der Rückstand wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther aufgenommen. Die ätherische Schicht wurde mit Wasser neutral gewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet.

Nach dem Abziehen des Äthers blieb der β -(Benzoyl-methyl-mercaptopropionsäuremethylester (XXXI) als gelbes Öl zurück.

Rohausbeute: 41 g (34,5 % d.Th., bezogen auf Thioessigsäure)

Da sich der Ester nicht ohne Zersetzung destillieren ließ, wurde er als 2,4-Dinitrophenylhydrazon identifiziert.

2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylesters (XXXII)

2,4 g (0,01 Mol) roher β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester (XXXI) wurden in 25 ccm Methanol gelöst und mit einer schwefelsauren methanolischen Lösung von 2 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin versetzt, 10 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und abkühlen gelassen. Nach 10 Stunden wurden die ausgeschiedenen Kristalle abgesaugt und aus Essigester/Methanol mehrfach umkristallisiert.

Das 2,4-Dinitrophenylhydrazon des β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylesters (XXXII) bildete rotgelbe Kristalle vom Smp 115° .

Ausbeute: 3,6 g (85,6 % d.Th.)

C₁₈ H₁₈ N₄ O₆ S

(418,42)

4,155 mg Substanz

7,852 mg CO₂

1,707 mg H₂O

4,615 mg Substanz

0,556 ccm N₂

727 Torr/ $23,0^{\circ}$

Ber.: C 51,67 H 4,34 N 13,39

Gef.: C 51,57 H 4,59 N 13,30

β -Mercaptopropionsäuremethylester (I.1) aus Acrylsäuremethylester und Thioessigsäure mit Natriummethylat

Es wurden zunächst, wie oben bei der Darstellung von β -(Benzoyl-methyl-mercapto)-propionsäuremethylester (XXXI) beschrieben, 0,55 Mol Acrylsäuremethylester mit 0,5 Mol Thioessigsäure umgesetzt und das Additionsprodukt mit Natriummethylat zersetzt.

Die auf diese Weise erhaltene Reaktionsmischung wurde im Wasserstrahlvakuum bei 30° weitgehend von Essigsäuremethylester und

Methanol befreit und nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert. Es schied sich ein Öl ab, das im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Die wäßrige Schicht wurde noch dreimal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die Methylenchloridauszüge wurden mit dem Öl vereinigt, mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und nochmals mit Wasser gewaschen und dann mit Calciumchlorid getrocknet.

Nach dem Abziehen des Methylenchlorids ging der β -Mercaptopropionsäuremethylester (II') konstant bei 61/₁₀mm in einer Stickstoffatmosphäre über.

Ausbeute: 28,5 g (47,5 % d.Th.)

Der β -Mercaptopropionsäuremethylester wurde mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol als β -[2,4-Dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXX) identifiziert.

β -[2,4-Dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXX)

1,2 g (0,01 Mol) β -Mercaptopropionsäuremethylester wurden in 20 ccm absol. Methanol gelöst und zur Bildung des Natriumsalzes 0,4 g (0,01 Mol) Natronlauge, gelöst in 3 ccm Wasser, hinzugefügt.

Diese Lösung wurde unter Schütteln zu 2 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol, gelöst in 15 ccm absol. Methanol, gegeben, wobei sich sofort ein gelber Niederschlag abschied. Das Reaktionsgemisch wurde noch 15 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und anschließend die heiße Lösung schnell filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte beim Abkühlen der β -[2,4-Dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXX) in langen gelben Nadeln aus, die nach dem Umkristallisieren aus absol. Methanol bei 101° schmolzen.

Ausbeute: 2,3 g (80,5 % d.Th.)

C₁₀ H₁₀ S O₆ N₂

(286,27)

4,490 mg Substanz

6,920 mg CO₂

1,410 mg H₂O

Ber.: C 41,96 H 3,52

Gef.: C 42,06 H 3,51

α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII)

55 g (0,55 Mol) Methacrylsäuremethylester und 38,1 g (0,5 Mol) Thioessigsäure wurden in einem 500 ccm Dreihalskolben, der mit einem mechanischen Rührer, einem Rückflußkühler und einem Thermometer versehen war, unter Rühren mit einer Spatelspitze Hydrochinon versetzt. Die Addition setzte nach einiger Zeit unter starker Wärmeentwicklung ein. Als die Temperatur wieder sank, (was nach ungefähr 30 Minuten der Fall war), wurden noch zwei Spatelspitzen Hydrochinon zugesetzt und die Reaktionsmischung unter Rühren 4 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen.

Anschließend wurde das Additionsprodukt im Wasserstrahlvakuum von nicht umgesetzten Ausgangsprodukten befreit und unter Rühren und Kühlung anteilweise mit 250 ccm 2 n Natriummethylatlösung versetzt, wobei wieder der charakteristische Geruch von Essigsäuremethylester auftrat.

Am nächsten Tag wurden aus der Mischung, die jetzt das Natriumsalz des α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylesters enthielt, Methanol und Essigsäuremethylester weitgehend entfernt und mit verdünnter Schwefelsäure der α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester abgeschieden.

Der Ester wurde abgetrennt, die wäßrige Schicht mit Methylenechlorid extrahiert, die Methylenchloridauszüge mit dem Ester vereinigt und mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wieder mit Wasser gewaschen und mit Calciumchlorid getrocknet.

Der α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII) ging nach dem Abziehen des Methylenchlorids bei $70^{\circ}/_{15\text{mm}}$ als übelriechende farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 27 g (40,3 % d.Th.)

Der Ester wurde mit 1-Chlor-2,4-dinitrobenzol als α -Methyl- β -[2,4-dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester identifiziert.

α -Methyl- β -[2,4-dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäure-methylester (XXXIV)

Aus 1,3 g (0,01 Mol) α -Methyl- β -mercapto-propionsäuremethylester (XXXIII), gelöst in 30 ccm absol. Methanol und 0,4 g (0,01 Mol) Natronlauge, gelöst in 3 ccm Wasser, wurde das entsprechende Natriummercaptid gebildet und diese Lösung unter Schütteln anteilweise zu 2 g (0,01 Mol) 2,4-Dinitro-1-chlorbenzol in 20 ccm absol. Methanol gegeben. Dann wurde 30 Minuten auf dem siedenden Wasserbad erhitzt und heiß filtriert. Aus dem Filtrat kristallisierte beim Abkühlen der α -Methyl- β -[2,4-dinitro-phenyl-(1)-mercapto]-propionsäuremethylester (XXXIV) in hellgelben Nadelchen aus. Diese zeigten nach zweimaligem Umkristallisieren aus absol. Methanol einen Smp von 100°.

Ausbeute: 2,2 g (73,3 % d.Th.)

C₁₁ H₁₂ S O₆ N₂

(300,3)

4,620 mg Substanz

7,460 mg CO₂

1,680 mg H₂O

Ber.: C 44,00 H 4,03

Gef.: C 44,07 H 4,07

α -Chloracrylsäuremethylester

1. α , β -Dichlorpropionsäuremethylester

In einem 1-Liter-Dreihalskolben wurden 172,2 g (2 Mol) frisch destillierter Acrylsäuremethylester in 200 ccm Methanol gelöst und mit 5,5 g (0,07 Mol) Pyridin als Katalysator für die Chlorierung versetzt. Durch ein Gaseinleitungsrohr wurden unter Kühlung mit Eis-Kochsalz-Mischung 142 g (2 Mol) Chlor eingeleitet. Die Temperatur des Reaktionsgemisches darf dabei 40° nicht überschreiten. Nach Beendigung der Chlorierung wurde das Reaktionsprodukt mit 200 ccm Methylenchlorid aufgenommen und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser im Scheidetrichter neutral gewaschen.

Die Methylenchlöridschicht wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Wasserstrahlvakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde im Vakuum rektifiziert.

Der α,β -Dichlorpropionsäuremethylester ging bei $65^{\circ}/10\text{mm}$ als farblose Flüssigkeit über.

Ausbeute: 274,5 g (87,4 % d.Th., bezogen auf Acrylsäuremethylester)

2. α -Chloracrylsäuremethylester

a) mit Chinolin:

In einem 500 ccm Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 78,5 g (0,5 Mol) α,β -Dichlorpropionsäuremethylester mit 129,2 g (1 Mol) Chinolin versetzt und eine Spatelspitze Hydrochinon als Stabilisator zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt und anschließend im Wasserstrahlvakuum über eine Kolonne rektifiziert.

Der α -Chloracrylsäuremethylester ging bei $59-60,5^{\circ}/40\text{mm}$ als stark zu Tränen reizende, Haut und Schleimhäute angreifende Flüssigkeit über.

Ausbeute: 56,5 g (93,8 % d.Th.)

b) mit wasserfreiem Natriumacetat in Äthanol nach Brintzinger⁴¹⁾:

In einem 500 ccm Rundkolben mit Rückflußkühler wurden 157 g (1 Mol) α,β -Dichlorpropionsäuremethylester, 86,9 g (1,1 Mol) Natriumacetat, 100 ccm Äthanol sowie eine Spatelspitze Hydrochinon als Stabilisator gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden gerückflußt und nach dem Erkalten die Lösung von ausgeschiedenem Natriumchlorid und nicht umgesetztem Natriumacetat abfiltriert. Das Äthanol wurde im Vakuum abdestilliert und der Rückstand über eine Kolonne fraktioniert. Ein Teil des α -Chloracrylsäureesters war hierbei bereits polymerisiert.

Ausbeute: 71,5 g (59,4 % d.Th.)

3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXV)

In einem 2-Liter-Dreihalskolben mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Thermometer wurden 60,3 g (0,5 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester mit 38 g (0,5 Mol) Thioessigsäure versetzt. Unter Rühren wurde eine Spatelspitze Hydrochinon zugegeben. Nach einiger Zeit konnte ein allmählicher Anstieg der Temperatur beobachtet werden. Auf Zusatz einer weiteren Spatelspitze Hydrochinon stieg die Temperatur sehr rasch an. (Hier muß u.U., wenn die Temperatur sprunghaft ansteigt, mit Eiswasser gekühlt werden.) Nach ca 30 Minuten begann die Temperatur zu sinken. Es wurde noch eine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt und anschließend 5 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde darauf bei 80° im Wasserstrahlvakuum von nicht umgesetzten Ausgangssubstanzen (Thioessigsäure und α -Chloracrylsäuremethylester) befreit und nach dem Erkalten unter Rühren portionsweise mit 500 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 1 Mol Natriummethylat) versetzt.

Die Reaktionsmischung erwärmte sich, und es trat der charakteristische Geruch von Essigsäuremethylester auf.

Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht stehen gelassen, am nächsten Tag mit Eiswasser auf ungefähr 5° gekühlt und unter Rühren im Laufe einer Stunde eine Lösung von 54,3 g (0,5 Mol) Monochlor-essigsäuremethylester in 100 ccm absol. Methanol zugetropft. Anschließend wurde noch eine Stunde unter Rühren bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann auf 0° gekühlt und unter kräftigem Rühren im Laufe von 1½ Stunden mit 625 ccm 2 n Natriummethylatlösung versetzt. Die am Ende rotbraune Reaktionsmischung, die das Natriumsalz des 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylesters enthielt, wurde noch 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann mit Salzsäure (1:1) angesäuert.

Dann wurde mit Wasserdampf unter guter Kühlung der Vorlage mit Eiswasser destilliert.

Nach mehrfachem Umkristallisieren aus absol. Methanol wurde der 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXV) in Form farb-
loser Kristalle vom Smp 39-40° erhalten, die mit methanolischer
Eisen(III)chloridlösung eine tiefblaue Färbung gaben. Bereits die
Berührung mit einem Stahlspatel vermochte die Substanz violett
zu färben.

Ausbeute: 29 g (36,7 % d.Th., bezogen auf α -Chloracrylsäure-
methylester)

$C_6 H_6 O_3 S$	5,828 mg Substanz
(158,17)	9,724 mg CO_2
	1,966 mg H_2O

Ber.: C 45,56 H 3,82

Gef.: C 45,53 H 3,77

3-Methoxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXVI)

3,2 g (0,02 Mol) 3-Hydroxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester
wurden in 50 ccm absol. Äther gelöst und mit einer aus Nitroso-
methylharnstoff frisch bereiteten ätherischen Lösung von Diazo-
methan versetzt. Man konnte sofort eine Stickstoffentwicklung be-
obachten. Nach dreitägigem Stehen wurde der Rückstand nach dem
Verdunsten des Äthers aus Methanol umkristallisiert.

3-Methoxy-thiophen-carbonsäure-(2)-methylester (XXXVI) bildete
farblose Kristalle vom Smp 51°

Ausbeute: 2,8 g (77,5 % d.Th.)

$C_7 H_8 O_3 S$	5,341 mg Substanz
(172,19)	9,485 mg CO_2
	2,204 mg H_2O

Ber.: C 48,82 H 4,68

Gef.: C 48,47 H 4,61

3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXXVII)

Ein 2-Liter-Dreihalskolben wurde mit Rückflußkühler, mechanischem Rührer und Thermometer versehen. Dann wurden 30,1 g (0,25 Mol) α -Chloracrylsäuremethylester und 19,0 g (0,25 Mol) Thioessigsäure eingefüllt. Unter kräftigem Rühren wurde nun eine Spatelspitze Hydrochinon zugegeben. Als nach einiger Zeit ein Temperaturanstieg zu beobachten war, wurde eine weitere Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt. Die Temperatur stieg nun sehr rasch an (evtl. mit Eiswasser kühlen!). Nach 30 Minuten wurde noch eine Spatelspitze Hydrochinon zugesetzt und 5 Stunden auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, um die Reaktion zu vervollständigen.

Bei 80° wurden dann im Wasserstrahlvakuum nicht umgesetzte Thioessigsäure und unveränderter α -Chloracrylsäuremethylester entfernt und das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten mit 250 ccm 2 n Natriummethylatlösung (entsprechend 0,5 Mol Natriummethylat) in kleinen Anteilen versetzt, wobei Erwärmung zu beobachten war und der Geruch von Essigsäuremethylester auftrat.

Das Reaktionsgemisch wurde eine Nacht stehen gelassen, dann mit Eiswasser gekühlt und unter Rühren innerhalb 30 Minuten eine Lösung von 38,5 g (0,25 Mol) ω -Chloracetophenon in 175 ccm absol. Methanol eingetropft.

Es wurde noch 30 Minuten bei 0° gerührt und dann unter weiterem Rühren und guter Kühlung mit Eiswasser anteilweise mit 312,5 ccm methanolischer Natriummethylatlösung versetzt. Die Reaktionsmischung verfärbte sich dabei von hellgelb nach gelborange. Es wurde noch 15 Minuten bei 0° gerührt. (Beim Auftreten einer weiteren Farbvertiefung muß sofort aufgearbeitet werden!)

Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Eis-Kochsalz-Mischung gekühlt und unter kräftigem Rühren t r o p f e n w e i s e mit verdünnter Salzsäure angesäuert, wobei das 3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen in gelben Flocken anfiel, die abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methanol umkristallisiert wurden.

3-Hydroxy-2-benzoyl-thiophen (XXXVII) bildete gelbe Kristalle vom Smp 62° und gab mit methanolischer Eisen(III)-chloridlösung eine rotviolette Färbung.

Ausbeute: 15,8 g (31 % d.Th., bezogen auf α -Chloracrylsäure-methylester)

$C_{11} H_8 SO_2$
(204,24)

4,324 mg Substanz
10,211 mg CO_2
1,492 mg H_2O

Ber.: C 64,68 H 3,95

Gef.: C 64,44 H 3,86

L i t e r a t u r a n g a b e n =====

- 1) R.B.Woodward u. R.H.Eastman, Am. Soc. 66, 849 (1944)
Am. Soc. 68, 2229 (1946)
- 2) G.Werner, Diplomarbeit Erlangen 1958
- 3) T.L.Gresham, J.E.Jansen, F.W.Shaver u. J.T.Gregory,
Am. Soc. 70, 1001 (1948)
- 4) R.O.Clinton, S.C.Laskowski, Am. Soc. 70, 3136 (1948)
- 5) M.Weinig, A. 280, 250 (1894)
- 6) B.Hinkel, Diplomarbeit Erlangen 1960
- 7) P.Karrer u. H.Schmid, Helv. Chim. Acta 27, 124 (1944)
- 8) C.A.Bischoff u. P.Walden, A. 279, 122 (1894)
- 9) R.Meyer u. H.Boner, A. 220, 44 (1883)
- 10) S.K.Mitra, J.Indian chem. Soc. 10, 71 u. 491 (1933)
- 11) K.Chandra, N.K.Chakrabarty u. S.K.Mitra,
J. Indian chem. Soc. 19, 139 (1942)
- 12) R.Mayer u. P.Barthel, B. 93, 428 (1960)
- 13) H.Pfeiffer, Diss. Erlangen 1961
- 14) R.W.Bost, J.O.Turner u. R.D.Norton, Am. Soc. 54, 1985 (1932)
- 15) P.Borgstrom, L.M.Ellis jr. u. E.E.Reid,
Am. Soc. 51, 3649 (1929)
- 16) Org. Synth. Coll. Vol. I S. 205, 287
- 17) R.Rippel, Diplomarbeit Erlangen 1961
- 18) P.Friedländer, A. 351, 410 (1907)
- 19) F.Leteur, Compt. rend. 133, 48 (1901)
- 20) E.Fromm u. P.Ziersch, B. 39, 3599 (1906)
- 21) S.Hünig, E.Benzing u. E.Lücke, B.90, 2838 (1957)
- 22) H.Meerwein u. D.Vossen, J. pr. (2) 141, 149 (1934)
- 23) R.Knerr, Diss. Erlangen 1958
- 24) B.H.Nicolet, Am. Soc. 54, 1998 (1932)
- 25) B.Holmberg u. E.Schjanberg, Ark. Kemi 14, Nr. 7 (1940)
E.Schjanberg, Svensk kem. Tidskr. 53, 282 (1941)
C. 1942 I, 604
- 26) E.Larsson, Svensk kem. Tidskr. 55, 168 (1943)
C. 1943 II, 1951
A.Fredga u. O.Martensson, Ark.Kemi 16, Nr.8 (1942)
C. 1943 I, 1770

- 27) F.Kögl, J.H.Verbeek, H.Erxleben u. W.A.J.Borg,
Hoppe-Seylers Zeitschr. f. Physiolog. Chemie 279, 121(1943)
- 28) B.Holmberg, Ark. Kemi 12, Nr. 47 (1938)
- 29) J.I.Cunneen, Soc. 1947, 134
- 30) H.Bader, L.C.Cross, J.M. Heilbron u. E.R.H.Jones,
Soc. 1949, 619
- 31) L.N.Owen u. M.U.S.Sultanbawa, Soc. 1949, 3109
- 32) L.N.Owen u. H.M.B.Somade, Soc. 1947, 1030
- 33) B.Ghosh u. S.Smiles, Soc. 105, 1396 (1914)
- 34) P.Nylen u. A.Olsen, Svensk kem. Tidskr. 53, 274 (1941)
C. 1942 I, 604
- 35) B.Sjöberg, B.74, 64 (1941)
- 36) R.Brown, W.E.Jones u. A.R.Pinder, Soc. 1951, 2123
- 37) J.B.Fraser, L.N.Owen u. G.Shaw
The Biochemical Journal 41, 328(1947)
- 38) R.Rippel, Diss. Erlangen 1962
- 39) H.Pirner, Diplomarbeit Erlangen 1961
P. Schipprack, Diss. 1955, Erlangen
F. Memmel, Diss. 1955, Erlangen
- 40) H.Anspon, U.S.Patent 2, 820, 816 (1958)
- 41) H.Brintzinger, K.Pfannstiel u. H.Koddebusch,
Ang. Chem. 60, 312 (1948)

L e b e n s l a u f =====

Ich wurde am 25. Juni 1933 zu Mährisch-Schönberg im Sudetenland als Sohn des Maschinisten Berthold Hinkel und seiner Ehefrau Hermine, geb. Miksch, geboren.

Von 1939 bis 1943 besuchte ich vier Klassen Volksschule in Mährisch-Schönberg und trat im Jahre 1943 in die Oberschule ein. Ab November 1944 wurde unsere Schule als Flüchtlingslager verwendet, so daß der Unterricht ausfiel. 1945 begann die russische Besetzung des Sudetenlandes, die später von der tschechischen abgelöst wurde. Während dieser Zeit durften Deutsche keine Schule besuchen.

Im Oktober 1946 aus der Tschechoslowakei ausgewiesen, trat ich am 28. November 1946 in die zweite Klasse der Oberrealschule Hersbruck ein und verließ sie nach bestandener Reifeprüfung am 14. Juli 1953.

Im Winter-Semester 1953/54 begann ich das Studium der Chemie an der Universität Erlangen, legte am 28. Mai 1957 die Diplom-Vorprüfung und am 12. November 1959 den mündlichen Teil der Diplom-Hauptprüfung ab. Nach Abschluß der Diplomarbeit, die ich ebenso wie die anschließende Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Fießelmann ausführte, erhielt ich am 13. Oktober 1960 das Diplomzeugnis.

Am 18. Mai 1961 heiratete ich die Angestellte im gehobenen Sparkassendienst Marianne Tächl.

Vom Winter-Semester 1960/61 bis einschließlich Winter-Semester 1961/62 hatte ich eine Stelle als Wissenschaftliche Hilfskraft am Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen inne.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÜLLER ERLANGEN